



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**DIPARTIMENTO DI MEDICINA**

**CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA**

Presidente del corso: Prof.ssa Valerie Tikhonoff

**TESI DI LAUREA**

**PROTOCOLLI DIETETICI A BASSO CONTENUTO DI CARBOIDRATI**  
**NEI PAZIENTI CON CEFALEA FARMACORESISTENTE:**  
**ANALISI DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA**  
**E DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO**

Relatore: Dott. Francesco Francini Pesenti

Correlatrice: Dott.ssa Giorgia Gugelmo

Laureanda: Noemi Grigoletto

Anno accademico: 2022-2023



# INDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUZIONE .....</b>                                      | <b>1</b>  |
| <b>CAPITOLO 1: LA CEFALEA .....</b>                            | <b>3</b>  |
| 1.1 Definizione ed epidemiologia .....                         | 3         |
| 1.2 Classificazione .....                                      | 4         |
| 1.2.1 Cefalee primarie .....                                   | 4         |
| 1.2.2 Cefalee secondarie.....                                  | 7         |
| 1.3 Fisiopatologia della cefalea .....                         | 9         |
| <b>CAPITOLO 2: DIETE CHETOGENICHE.....</b>                     | <b>11</b> |
| 2.1 La storia .....  | 11        |
| 2.2 La chetosi.....  | 12        |
| 2.2.1 I corpi chetonici.....                                   | 13        |
| 2.2.2 La chetogenesi.....                                      | 13        |
| 2.2.3 La chetolisi .....                                       | 14        |
| 2.3 Protocolli dietetici chetogenici .....                     | 15        |
| 2.4 Ambiti di applicazione delle diete chetogeniche .....      | 18        |
| <b>CAPITOLO 3: KD COME TERAPIA DELLA CEFALEA .....</b>         | <b>19</b> |
| 3.1 Meccanismi d'azione .....                                  | 19        |
| 3.1.1 Impatto della KD sull'infiammazione.....                 | 19        |
| 3.1.2 Impatto della KD sullo stress ossidativo .....           | 21        |
| 3.1.3 Impatto della KD sulla disponibilità di energia .....    | 22        |
| 3.1.4 Impatto della KD sul metabolismo.....                    | 23        |
| 3.1.5 L'impatto KD sull'asse intestino-cervello.....           | 24        |
| <b>CAPITOLO 4: APPLICAZIONE DELLA KD.....</b>                  | <b>25</b> |
| 4.1 Controindicazioni.....                                     | 25        |
| 4.2 Monitoraggio del paziente con cefalea durante la KD .....  | 27        |
| 4.3 Interruzione della KD nel paziente con cefalea .....       | 27        |
| 4.4 Durata della KD nel paziente con cefalea.....              | 28        |
| 4.5 Cause di ridotta compliance e cessazione della dieta ..... | 29        |
| 4.6 Effetti avversi alla KD .....                              | 30        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPITOLO 5: ASPETTI PRATICI DELLA KD.....</b>         | <b>35</b> |
| 5.1 Quali alimenti scegliere .....                       | 35        |
| 5.1.1 Acidi grassi a media catena .....                  | 37        |
| 5.2 La giornata chetogenica .....                        | 37        |
| <b>CAPITOLO 6: LO STUDIO .....</b>                       | <b>41</b> |
| 6.1 Obiettivo dello studio.....                          | 41        |
| 6.2 Materiali e metodi .....                             | 42        |
| 6.2.1 I materiali nello specifico .....                  | 45        |
| <b>CAPITOLO 7: I RISULTATI.....</b>                      | <b>53</b> |
| 7.1. Descrizione del campione .....                      | 53        |
| 7.2 Gruppo MAD .....                                     | 55        |
| 7.2.1 Abbandono del protocollo dietetico MAD .....       | 60        |
| 7.2.2 Analisi dei dati ai controlli durante la MAD ..... | 61        |
| 7.3 Gruppo transizione da MAD A LCD .....                | 73        |
| <b>CAPITOLO 8: DISCUSSIONE .....</b>                     | <b>79</b> |
| 8.1 Limiti e punti di forza dello studio .....           | 85        |
| <b>CAPITOLO 9: CONCLUSIONI.....</b>                      | <b>87</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>                                | <b>89</b> |

## ABBREVIAZIONI

|                |   |
|----------------|---|
| <b>AcAc</b>    | Aceto-acetato   |
| <b>ALT</b>     | Alanina Aminotransferasi  |
| <b>AMPK</b>    | AMP-activated protein kinase  |
| <b>AST</b>     | Aspartato Aminotransferasi  |
| <b>ATP</b>     | Adenosina trifosfato  |
| <b>BBB</b>     | Blood-Brain Barrier (Barriera Emato-encefalica)   |
| <b>BDNF</b>    | Brain-Derived Neurotrophic Factor (Fattore Neurotrofico Derivato dal Cervello)                    |
| <b>BDH</b>     | Beta-idrossideidrogenasi  |
| <b>BHB</b>     | Beta-idrossibutirrato   |
| <b>BMI</b>     | Indice di massa corporea  |
| <b>CGRP</b>    | Peptide correlato al gene della Calcitonina   |
| <b>CKD</b>     | Classic Ketogenic Diet  |
| <b>CoA</b>     | Coenzima A  |
| <b>CSD</b>     | Cortical Spreading Depression (Depolarizzazione Corticale Propagata)                              |
| <b>GABA</b>    | Acido gamma-aminobutirrico  |
| <b>GBDS</b>    | Global Burden of Disease Study  |
| <b>GLUT-1</b>  | Trasportatore di glucosio di tipo 1   |
| <b>HCA2</b>    | Recettore 2 dell'acido idrossicarbossilico  |
| <b>HDL</b>     | Lipoproteine ad elevata densità   |
| <b>HMG-CoA</b> | 3-idrossi metilglutaril coenzima A  |
| <b>HMGCS2</b>  | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase 2   |
| <b>HOMA</b>    | Homeostasis Modal Assessment  |
| <b>ICHD</b>    | International Classification Headache Disorders<br>(Classificazione Internazionale delle Cefalee) |
| <b>IHS</b>     | International Headache Society (Società Internazionale delle Cefalee)                             |
| <b>KD</b>      | Dieta chetogenica   |
| <b>KR</b>      | Rapporto chetogenico  |
| <b>KATP</b>    | ATP-sensitive potassium channels  |
| <b>LCD</b>     | Dieta a basso contenuto di carboidrati  |
| <b>LDL</b>     | Lipoproteine a bassa densità  |

|              |   |
|--------------|---|
| <b>LGIT</b>  | Dieta a basso indice glicemico  |
| <b>MAD</b>   | Dieta Atkins modificata   |
| <b>MAT</b>   | Metil-acetoacetile-CoA-tiolasi  |
| <b>MCT</b>   | Trigliceridi a media catena   |
| <b>MetS</b>  | Sindrome metabolica   |
| <b>MIDAS</b> | Migraine Disability Assessment Scale<br>(Scala di valutazione di disabilità dell'emicrania) |
| <b>Nrf2</b>  | Nuclear factor erythroid 2-related factor 2   |
| <b>ns</b>    | Non significativo   |
| <b>OMS</b>   | Organizzazione mondiale della Sanità  |
| <b>PCR</b>   | Proteina C Reattiva   |
| <b>PPAR</b>  | Proliferatore dei Perossisomi   |
| <b>ROS</b>   | Specie reattive dell'ossigeno   |
| <b>SCFA</b>  | Short Chain Fatty Acids   |
| <b>SCOT</b>  | Succinil-CoA-ossiacido-transferasi  |
| <b>SNr</b>   | Substantia Nigra Pars reticulata  |
| <b>TCA</b>   | Ciclo degli acidi tricarbossilici   |
| <b>TX</b>    | Valori al controllo considerato   |
| <b>TU</b>    | Ultimo controllo in MAD   |
| <b>T0</b>    | Tempo zero  |
| <b>T2DM</b>  | Diabete Mellito di tipo due   |
| <b>UOC</b>   | Unità operativa complessa   |
| <b>VLCKD</b> | Dieta chetogenica a basso contenuto di calorie  |

## ABSTRACT

*Introduzione:* La cefalea è una condizione complessa e multifattoriale che affligge una vasta percentuale della popolazione. Riconosciuta come una delle principali cause di disabilità a livello mondiale, essa esercita un impatto significativo sulla qualità della vita degli individui affetti. Tuttavia, spesso è sottovalutata e i trattamenti farmacologici attualmente disponibili, hanno una scarsa o nulla efficacia e determinano effetti collaterali.

Per tale motivo sta crescendo l'interesse per nuovi approcci non farmacologici tra cui la MAD (Dieta Atkins Modificata).

Lo scopo di questa tesi è quello di valutare i potenziali benefici della MAD, in pazienti con diagnosi di cefalea farmaco-resistente in termini di miglioramento della frequenza, durata e intensità degli attacchi ed esaminarne l'impatto sui parametri metabolici ed ematochimici nel breve e lungo termine. In aggiunta, si pone come obiettivo quello di valutare il possibile mantenimento dei benefici ottenuti nel passaggio dalla MAD a una dieta LCD (Low Carb). Per ultimo, esplorare il tasso di abbandono mediante un monitoraggio più intensivo del paziente.

*Metodo della ricerca:* La ricerca si è basata su uno studio di tipo retrospettivo osservazionale effettuato su dati precedentemente raccolti durante le visite cliniche di soggetti affetti da cefalea farmaco-resistente a cui era stato proposto un protocollo a basso contenuto di carboidrati come terapia.

Tali soggetti erano afferiti dalla UOC di Neurologia all'ambulatorio dell'UOC di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedale Università di Padova per una prima valutazione dietologica durante la quale se non venivano riscontrate controindicazioni, veniva proposta la MAD. Successivamente i soggetti erano rivalutati a intervalli prestabiliti al fine di valutare l'efficacia della terapia dietetica sulla cefalea mediante il confronto dei parametri di interesse con quelli rilevati durante la valutazione iniziale.

Inoltre, sono stati studiati i soggetti che hanno inteso interrompere il protocollo dietetico o che hanno effettuato una transizione ad un protocollo dietetico ipoglicidico (LCD).

*Risultati:* I risultati di tale studio indicano una riduzione significativa a tutti i controlli dei parametri considerati per caratterizzare la cefalea. Anche i parametri antropometrici e la pressione arteriosa sanguigna si sono ridotti, mentre non sono emerse variazioni significative dei parametri ematochimici medi, ad eccezione del colesterolo LDL al controllo a 12 mesi. In aggiunta a ciò, si è osservato il mantenimento dei benefici acquisiti durante la MAD anche dopo un anno di transizione a regime ipoglicidico (LCD), infatti non sono state rilevate variazioni significative dei parametri valutati. Infine, si è osservata una riduzione significativa dei drop out nei soggetti monitorati in modo più intensivo e sottoposti a educazione nutrizionale rispetto a quelli monitorati in maniera standard.

*Conclusioni:* La MAD sembra essere efficace come terapia per la cefalea farmaco-resistente, inoltre il passaggio da MAD a LCD sembra preservare i benefici acquisiti. Per ultimo, emerge che un monitoraggio più intensivo unitamente all'educazione nutrizionale siano funzionali alla riduzione dell'abbandono della terapia dietetica.



## INTRODUZIONE

La cefalea è una patologia complessa e multifattoriale che colpisce una vasta percentuale della popolazione, inclusi bambini e adolescenti (1). È una delle principali cause di disabilità a livello globale e ha un impatto significativo sulla qualità della vita di chi ne è affetto (2).

Essa può essere primaria se non riconosce cause sottostanti o secondaria se si manifesta come sintomo di un'altra patologia (3). Inoltre, è spesso associata a diverse comorbidità metaboliche, psicologiche, neurologiche, muscoloscheletriche e ormonali (4).

Nonostante la sua diffusione, essa spesso è sottovalutata e non è correttamente riconosciuta per vari motivi, tra cui: effettuazioni di diagnosi imprecise, lunga storia di malattia, evoluzione della cefalea nel tempo, malattie comorbide (5).

Oltre a tutto ciò, il trattamento di prima linea è quello farmacologico, ma quelli attualmente disponibili, nonostante siano innumerevoli, spesso si caratterizzano per scarsa o nulla efficacia ed effetti collaterali sia a livello metabolico che sulla stessa cefalea (6).

In aggiunta a quanto appena descritto, la cefalea genera costi notevoli sia diretti che indiretti che hanno un impatto economico considerevole (5).

Anche secondo lo studio GBD i disturbi da cefalea sono una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica a livello globale (7).

L'insieme di tutti questi aspetti ha determinato un crescente interesse per gli approcci non farmacologici (8).

Tra questi nuovi approcci, l'interesse principale è rivolto ai nutraceutici e agli interventi nutrizionali, tra quest'ultimi, la dieta chetogenica (9). Infatti, tale regime dietetico sta ricevendo sempre maggiore interesse come strategia terapeutica per diverse patologie, tra cui la cefalea, ma nonostante gli studi scientifici che ne confermano la validità siano in continuo aumento, le evidenze sono ancora scarse, soprattutto sugli effetti nel lungo termine (10).

Per tanto, si ritiene necessario approfondire la ricerca in questo ambito per ottenere evidenze cliniche solide, al fine di progettare protocolli standardizzati per una gestione più sicura ed efficace di tale terapia.

Inoltre, poiché dagli studi effettuati su popolazioni sottoposte a tale trattamento, è emerso che, uno dei principali limiti è quello della compliance del paziente, si ritiene fondamentale individuare i possibili ostacoli riscontrati circa il proseguimento della dieta, con lo scopo di progettare strategie per ridurre il tasso di abbandono e quindi l'aumento della possibilità di ottenere benefici da questo trattamento (11).

# CAPITOLO 1: LA CEFALEA

## 1.1 Definizione ed epidemiologia

La Cefalea è una tra le condizioni più diffuse e disabilitanti a livello mondiale. Con questo termine si definiscono in modo generico oltre 200 forme diverse di essa che si possono manifestare. Si tratta di una patologia neurologica multifattoriale, decisamente complessa. Infatti, deriva dalla combinazione tra fattori genetici e ambientali e inoltre, può essere influenzata e scatenata da diverse variabili, presentandosi con un quadro clinico differente da individuo a individuo.

Dal punto di vista epidemiologico, risulta estremamente diffusa e spesso affligge i soggetti già dall'età infantile, infatti circa il 54-58% dei bambini e degli adolescenti ne è affetto (12). La prevalenza globale stimata di un disturbo attivo da cefalea è del 52% (13). La cefalea si colloca al terzo posto tra le cause di disabilità a livello globale e al primo posto nella sottopopolazione tra il 15 e i 49 anni (14).

Le forme più comuni di cefalea primaria sono quelle di tipo tensivo, con una prevalenza del 26%, seguita dall'emicrania che ha una prevalenza del 14% nella popolazione generale e raggiunge il suo picco tra 35 e 39 anni e la prevalenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini (13,15). Inoltre, la prevalenza di una forma cronica di cefalea risulta essere del 4,6% (13).

Oltre a ciò, anche i disturbi comunemente associati all'emicrania, come dolore al collo, depressione e ansia, cefalea da abuso di farmaci, sono anch'essi tra le prime dieci cause di disabilità (16).

Nonostante la sua prevalenza e il suo impatto, la cefalea rimane sottotrattata a livello globale e i trattamenti farmacologici attualmente disponibili per prevenirla sono caratterizzati da una bassa efficacia e da potenziali effetti collaterali (11).

Oltre all'impatto clinico, la cefalea ha anche significative ripercussioni psicologiche e socioeconomiche. Concretamente il dolore cronico, le comorbidità psichiatriche e l'impatto emotivo della malattia possono avere effetti significativi sull'individuo e la sua famiglia. Dal punto di vista economico, invece, la cefalea genera costi diretti, tra cui le spese di prestazioni ambulatoriali, di pronto soccorso, per le ospedalizzazioni, per i farmaci e costi indiretti, come la perdita di produttività lavorativa determinata dalle assenze (5). Nello specifico, uno studio effettuato tra il 2008 e il 2009 riporta che i costi

per la cefalea in Europa sono stati stimati di 1222 euro l'anno in media per persona e di 112 miliardi di euro annuali per i costi totali per la cefalea negli adulti tra 18 e 65 anni (17). Un altro studio condotto tra il 2017 e il 2018 su un campione di soggetti italiani ha indagato e stimato i costi medi indiretti annuali per la cefalea riportando che essi ammontano a oltre 14 mila euro (18).

## **1.2 Classificazione**

Dato che sono innumerevoli i tipi di cefalea che si possono presentare, la Classificazione Internazionale delle Cefalee raggruppa tutte le cefalee e le classifica in un sistema di tipo gerarchico formato da quattordici gruppi, in relazione alle caratteristiche cliniche (numero di attacchi, durata, intensità, presenza della fase algica, sintomi associati) e alla frequenza. Nello specifico, i primi quattro gruppi identificano le cefalee primarie, dal quinto al dodicesimo le cefalee secondarie, infine, il tredicesimo e il quattordicesimo fanno riferimento a neuropatie dolorose ed altri dolori facciali (19).

### **1.2.1 Cefalee primarie**

Si tratta di un disturbo neurologico che si manifesta in assenza di qualsiasi altra patologia di tipo neurologico, infettivo, oncologico sottostante. Le cefalee primarie comprendono:

- Eemicrania (con o senza aura)
- Cefalea di tipo tensivo
- Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali
- Altre cefalee primarie: da tosse, da attività fisica, associata ad attività sessuale, “a rombo di tuono”, da stimolo freddo, da pressione esterna, trafittiva, nummulare, ipnica, New Daily Persistent Headache. (19)

#### ***Eemicrania***

È presente nel 14% della popolazione mondiale (13) e secondo lo studio GBD-2019 è al secondo posto tra le cause di disabilità a livello globale e al primo posto tra le donne di età inferiore ai 50 anni (14).

Nella donna l'emigrania si presenta in forma più severa rispetto all'uomo, con attacchi più frequenti, di maggiore durata e intensità e con sintomi vegetativi di accompagnamento più marcati (20).

È una patologia complessa caratterizzata da alterata eccitabilità cerebrale e disfunzione dei meccanismi di controllo del dolore ma le sue cause sono articolate; infatti, in molti casi rivestono un ruolo importante la predisposizione genetica ed alcuni fattori ormonali. Si evidenzia infatti che la sintomatologia inizia dopo la pubertà e inoltre, può essere scatenata da farmaci estroprogestinici o dal ciclo mestruale, al contrario, tende a migliorare o a cessare completamente dopo la menopausa (20).

Interessa tipicamente solo una metà del capo e provoca dolore intenso associato a sintomi vegetativi quali nausea, spesso molto intensa e vomito. Solitamente i pazienti presentano:

- Fase prodromica (24 ore prima)
- Attacco vero e proprio (dalle 4 alle 72 ore)
- Fase post-dromica (dalle 24 alle 48 ore)

I sintomi prodromici e post-dromici più frequenti includono depressione, desiderio di alcuni alimenti particolari, astenia, sensibilità agli odori e ai rumori e rigidità muscolare in particolare al collo (19).

Il dolore è pulsante e si accentua con i movimenti, i rumori e la luce per cui, il soggetto, tende a isolarsi al buio.

In base alla sua frequenza si può classificare come:

- Forma episodica (< 15 giorni al mese)
- Forma cronica (> 15 giorni al mese da almeno 3 mesi) (19).

La presenza di condizioni come l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la depressione e l'abuso di farmaci possono favorire la cronicizzazione dell'emicrania (3).

Inoltre, si può distinguere in due tipologie:

- Emicrania senza aura
- Emicrania con aura (19).

#### *Emicrania senza aura*

Secondo l'ICHD-3 si definisce emicrania senza aura un disturbo neurologico ricorrente che si manifesta con attacchi della durata di 4-72 ore. Le caratteristiche tipiche sono la localizzazione unilaterale, la qualità pulsante, l'intensità moderata o grave, l'aggravamento con l'attività fisica di routine e l'associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia (19).

Durante gli attacchi di emicrania senza aura, le persone tendono a isolarsi al buio e a raffreddare la zona dolente. I trigger più comuni includono fattori emotivi, ambientali e ormonali e cambiamenti nella routine e nell'alimentazione.

Infatti, le fluttuazioni ormonali mensili nelle donne possono intensificare gli attacchi, così come l'uso di contraccettivi orali; contrariamente, la gravidanza spesso attenua i sintomi, che però possono ripresentarsi post-parto. Infine l'incidenza e la gravità dell'emicrania tendono a diminuire dopo i 50-55 anni, ma in alcuni casi può evolvere in cefalea cronica quotidiana (3).

#### *Emicrania con aura*

L'elemento distintivo di questo tipo di cefalea è l'insorgenza di aeree, ossia attacchi ricorrenti, della durata di pochi minuti che si caratterizzano per sintomi visivi, sensoriali, motori, retinici, alterazioni della parola e del linguaggio, sintomi di disfunzione del tronco encefalico.

L'emicrania con aura colpisce il 3-5% della popolazione, più frequentemente il sesso femminile con un rapporto donna:uomo di circa 2:1. Il primo attacco, nel 90% dei casi, si manifesta entro i 30 anni. L'emicrania con aura è caratterizzata da sintomi neurologici premonitori come disturbi visivi e sensoriali, causati da disfunzioni encefaliche focali. A differenza dell'emicrania senza aura, questa forma è meno influenzata dal ciclo mestruale ma peggiora con l'uso di contraccettivi orali. Inoltre, in questo caso la gravidanza non riduce la frequenza degli attacchi (3).

#### *Cefalea di tipo tensivo*

Secondo la ICHD-3 questo tipo di cefalea si caratterizza per dolore bilaterale, di tipo pressante o stringente e di intensità da lieve a moderata, che dura da pochi minuti a giorni. Il dolore non peggiora con l'attività fisica di routine e non è associato a nausea e vomito, ma possono essere presenti fotofobia o fonofobia (19). Inoltre, viene suddivisa in:

- Forma episodica (attacchi < 15 giorni/mese)
  - Sporadica
  - Frequente
- Forma cronica (attacchi > 15 giorni/mese) (19).

La cefalea di tipo tensivo è la forma di mal di testa più comune nella popolazione, con un rapporto donna:uomo di circa 2:1. Colpisce tutte le età e spesso è associata a tensione psico-fisica. Nella valutazione clinica, si considerano fattori come modalità d'esordio, andamento periodico, distribuzione del dolore e l'effetto di stress, postura e sedentarietà. Sintomi associati possono includere confusione mentale e instabilità (3).

### ***Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali***

#### *Cefalea a grappolo*

La cefalea a grappolo è la forma più comune di cefalea autonomico-trigeminali, con attacchi unilaterali di dolore lancinante che durano da 15 a 180 minuti. Questi episodi sono accompagnati da sintomi come lacrimazione e congestione nasale e durante gli attacchi, il paziente appare agitato e incapace di restare fermo. Il termine "a grappolo" deriva dalla tendenza degli attacchi a raggrupparsi in periodi specifici, separati da fasi di remissione (3). L'incidenza è più alta negli uomini, con un'età media di esordio intorno ai 40 anni. La classificazione ICHD-3 la suddivide in:

- Episodica (80-90% dei pazienti): gli attacchi presentano una durata variabile, da 7 giorni ad 1 anno, con fasi di remissione di almeno 3 mesi;
- Cronica: gli attacchi si presentano per 1 anno o più senza remissione o periodi di remissione di meno di 3 mesi (19).

### **1.2.2 Cefalee secondarie**

Le cefalee secondarie sono disturbi neurologici che corrispondono al sintomo di una patologia sottostante (3). Si possono distinguere in: cefalee derivanti da traumi cranici e del collo, cefalee attribuite a patologie vascolari, a tossici esogeni, a malattie non vascolari intracraniche, ad abuso di farmaci, a malattie infettive, ad alterazione dell'omeostasi, a cause locali e malattie psichiatriche (3).

Secondo i criteri diagnostici dell'ICHD-3 si definisce cefalea secondaria quando una nuova cefalea si presenta per la prima volta in stretta relazione temporale con un altro disturbo noto come causa di cefalea o se migliora/peggiora in seguito al miglioramento/peggioramento della presunta patologia causale (19).

Per cefalea da abuso di farmaci si intende l'assunzione da parte del paziente di più di 10 farmaci sintomatici al mese. Compare in genere in persone già affette da emicrania o da cefalea tensiva (3).

Inoltre, un'altra delle cause che possono determinare le cefalee secondarie può essere riconosciuta in fattori esterni, detti triggers, i quali sono identificabili in oltre il 75% dei pazienti cefalici. Tra i triggers più diffusi ci sono: stress, ormoni nelle donne (estrogeni), digiuno, tempo atmosferico ossia cambiamenti climatici, disturbi del sonno o ridotte ore di sonno, stimoli sensoriali (rumori, luci, profumi e odori), dolore al collo, alcol, fumo, cibo, attività fisica, attività sessuale (21).

Infine, un altro particolare fattore scatenante le cefalee secondarie è l'obesità, infatti, tale condizione aumenta il rischio di soffrire di cefalea e il grado di obesità è direttamente proporzionale alla frequenza e alla severità dei sintomi (22). Gli studi hanno evidenziato che i soggetti obesi sono affetti da emicrania circa il 45% in più rispetto ai soggetti normopeso e che circa il 25% dei soggetti con emicrania risulta essere obeso (23). Tuttavia, non è del tutto chiaro il nesso tra cefalea e obesità, infatti, in alcuni casi l'eccesso di peso può determinare condizioni favorevoli all'emicrania bensì è bene tenere presente che alcuni farmaci usati nella prevenzione degli attacchi di cefalea come ad esempio i beta bloccanti e i calcio antagonisti, possono favorire l'incremento ponderale (4).

Alcuni studi evidenziano l'esistenza di alcune alterazioni comuni tra obesità e cefalea. Nello specifico, entrambe queste condizioni sono caratterizzate da uno stato infiammatorio generalmente lieve associato ad un aumento in circolo di mediatori infiammatori, ossia le citochine. Inoltre, in entrambe è stato osservato un aumento del livello di leptina, ormone prodotto direttamente dalle cellule adipose attivo nella regolazione dell'appetito, e di alcuni neuropeptidi coinvolti nella genesi dell'emicrania, come il CGRP e la sostanza P (molecola coinvolta negli stimoli dolorosi). Infine, si è rilevato un aumento dell'insulino-resistenza, che peggiora all'aumentare del grasso corporeo e migliora con la sua diminuzione (4).

Per ultimo, un'ulteriore conferma della relazione esistente tra obesità ed emicrania si evince attraverso la rilevazione di diminuzione di frequenza e intensità delle crisi osservata dopo il dimagrimento (24).



### **1.3 Fisiopatologia della cefalea**

La teoria unificante sulla fisiopatologia della cefalea sostiene che la base neurobiologica delle cefalee primarie è di origine neurovascolare.

Nonostante ciò, la fisiopatologia della cefalea non è ancora ben chiara e definita poiché risulta molto complessa. Questa complessità è dovuta all'integrazione di una molteplicità di fattori genetici e ambientali che determinano in ogni paziente un quadro sintomatologico unico (25).

Tale manifestazione, può dipendere da cambiamenti strutturali e funzionali del cervello nelle regioni legate al dolore, da atipica elaborazione del dolore, da ipereccitabilità corticale, da sensibilizzazione centrale e da infiammazione neurogenica (15).

Per quanto riguarda il dolore esso è correlato al sistema trigemino-vascolare che è responsabile dell'attivazione nocicettiva che innesca l'infiammazione neurogena. Nello specifico, il nervo trigemino che è un importante mediatore del dolore, rilascia vari neurotrasmettitori e peptidi, come la sostanza P e il CGRP, i quali determinano vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e infiammazione (26).

Inoltre, altri aspetti riconosciuti come elementi critici nella patogenesi di varie malattie neurologiche, inclusa la cefalea sono lo stress ossidativo e i fattori pro-infiammatori. Questi possono portare a un deterioramento neuronale, manifestato attraverso la degenerazione delle cellule dell'ippocampo e una riduzione dei livelli di BDNF, il fattore neurotrofico derivato dal cervello.

L'equilibrio tra stimolazione e inibizione delle aree del sistema nervoso centrale dipende da una serie di fattori, tra cui: la funzione dei canali ionici, in particolare del calcio, i livelli di magnesio e di aminoacidi eccitatori e la funzionalità mitocondriale. Un disequilibrio di tale controllo si manifesta con un'alterata attività elettrica cellulare che se aumentata contribuisce alla fisiopatologia della cefalea (25). Inoltre, ciò è influenzato anche dalle alterate secrezioni ipotalamiche, come la riduzione della sintesi di GABA, un neurotrasmettitore inibitorio, che bilancia la neurotrasmissione eccitatoria (25).

In parallelo, recenti scoperte hanno evidenziato l'importanza dell'asse microbioma-intestino-cervello nella comprensione delle malattie neurologiche. Il microbiota intestinale, infatti, può influenzare sia lo sviluppo che la progressione della cefalea, modulando le vie infiammatorie e producendo composti bioattivi (25).

Infine, per quanto riguarda l'emicrania con aura, riveste un ruolo chiave il fenomeno della CSD (Depressione Corticale Propagata), che si caratterizza per un'onda di depolarizzazione che determina la manifestazione dell'aura (15).

## CAPITOLO 2: DIETE CHETOGENICHE

### 2.1 La storia

La dieta chetogenica (KD) ha origini antiche, riconducibili a pratiche mediche e religiose. Già nell'antichità, il digiuno era utilizzato come metodo terapeutico per curare varie malattie. Nell'epoca ippocratica (460-370 a.C.) il digiuno venne riconosciuto come trattamento terapeutico per l'epilessia (27).

In Francia, all'inizio del XX secolo, più precisamente nel 1911 fu pubblicato il primo report scientifico dai fisici Guelpa e Marie, in tema di digiuno come trattamento per l'epilessia. Nel 1921, H. Rawle Geyelin fu il primo a dimostrare il miglioramento cognitivo che si evidenziava a seguito del digiuno. Successivamente, i W.G. Lennox e Stanley Cobb per la prima volta notarono un aumento dell'acido urico sierico e dell'acidosi derivanti dal digiuno i quali erano relazionati a un miglioramento delle convulsioni. Più o meno nello stesso periodo, R.T. Woodyatt osservò che i corpi chetonici prodotti durante il digiuno erano presenti anche in soggetti che seguivano una dieta con quantitativo estremamente ridotto di carboidrati ed elevato di grassi (27). Poiché si riscontrava che i benefici del digiuno erano spesso anche accompagnati da effetti collaterali, la comunità medica si mise alla ricerca di alternative. Inizialmente nel 1921, Russel Wilder della Mayo Clinic (Rochester, Stati Uniti) propose una dieta a basso contenuto di carboidrati come alternativa al digiuno e poiché essa determinava la produzione di corpi chetonici fu denominata "dieta chetogenica". Nel 1925, M.G. Peterman stabilì le proporzioni ottimali dei macronutrienti per la KD, che sono simili a quelle usate oggi (28).

Durante gli anni '20 e '30, la KD divenne un trattamento popolare per l'epilessia. Tuttavia, dagli anni '40 con l'avvento dei farmaci antiepilettici, la dieta andò in disuso, di pari passo con una diminuzione dell'interesse e delle pubblicazioni scientifiche su tale argomento.

Nel 1994 venne curato con la dieta chetogenica il figlio di Jim Abrahams, un noto regista. Tale bambino era affetto da una grave epilessia. Questo fatto riportò nuovamente l'interesse verso le diete chetogeniche che da quel momento fino ad ora continua a crescere sensibilmente (28). Nel 1971, il neurologo Peter Huttenlocher introdusse una variante della KD, utilizzando olio di trigliceridi a catena media (MCT) per migliorare la tollerabilità della dieta. Nell'anno 1972, il cardiologo Robert Atkins propose una dieta a

basso contenuto di carboidrati per la perdita di peso. Nel 2003, al John Hopkins Hospital fu proposta per la prima volta la dieta Atkins modificata che induce lo stato di chetosi in modo meno restrittivo (27).

Recentemente, sono stati osservati risultati promettenti anche nel trattamento delle cefalee con la dieta chetogenica. Nonostante il primo rapporto sull'uso della chetogenica come terapia per l'emicrania risalga al 1928, solo recentemente si sono ottenuti studi validi sulla sua efficacia (29). Alcuni di essi, hanno dimostrato che anche la dieta Atkins Modificata (MAD) sembra efficace nel trattamento dell'emicrania (30).

Concludendo, si può affermare che attualmente la dieta chetogenica sta emergendo sempre di più come trattamento di diverse patologie neurologiche, obesità, diabete mellito tipo 2 (T2DM), cancro, patologie intestinali e compromissioni respiratorie (31).

## **2.2 La chetosi**

La chetosi è uno stato metabolico in cui l'organismo utilizza corpi chetonici come fonte energetica primaria, anziché il glucosio. Essa può essere causata da fattori fisiologici come il digiuno, l'esercizio fisico prolungato o una dieta a basso contenuto di carboidrati oppure da processi patologici, tra cui i più comuni sono la chetoacidosi diabetica e la chetoacidosi tossiche (32).

La chetosi nutrizionale si configura come uno stato metabolico determinato dalla riduzione intenzionale dell'assunzione di carboidrati, finalizzata alla produzione endogena di corpi chetonici (33). In questa condizione l'organismo adatta il suo metabolismo all'uso primario di chetoni come fonte di energia, attraverso risposte coordinate di organi vitali come fegato, reni e muscoli, e ripristina le preferenze nutrizionali a livello cellulare. Nello specifico, i recettori attivati dal proliferatore dei perossisomi (PPAR) assumono un ruolo di rilievo in questo processo, regolando le risposte cellulari in base all'apporto di nutrienti. In qualità di fattori di trascrizione modulati direttamente dagli acidi grassi, i PPAR facilitano l'attivazione trascrizionale di geni chiave per il catabolismo lipidico, la gluconeogenesi e il metabolismo aminoacidico (34). Questa attività dei PPAR contribuisce all'aumento della densità mitocondriale nei tessuti ad alta richiesta energetica, come il cervello, muscoli, sia attraverso la stimolazione della mitocondriogenesi sia mediante la riduzione del danno mitocondriale (33).

### 2.2.1 I corpi chetonici

Per "corpi chetonici" si intendono tre molecole: acetoacetato (AcAc), 3- $\beta$ -idrossibutirrato (BHB) e acetone. Il metabolismo dei corpi chetonici include sia la chetogenesi che è la loro produzione che la chetolisi che è il loro utilizzo come fonte di energia. I livelli di corpi chetonici circolanti variano tra gli individui, probabilmente influenzati dal metabolismo basale, dalle riserve di glicogeno epatico e dalla mobilizzazione degli aminoacidi dai muscoli. I livelli normali di corpi chetonici nel siero sono definiti come  $<0.5$  mM; lo stato di chetosi, come  $>0,5$  mM e la chetoacidosi come  $>3.0$  mM (10,32).

Il cervello umano è un organo metabolicamente attivo che richiede una quota significativa dell'energia totale consumata dal corpo, rappresentando circa il 20% del dispendio energetico totale a riposo. Durante la chetosi, i corpi chetonici diventano una fonte primaria di energia per il cervello, contribuendo al 60-70% del suo fabbisogno energetico (35). In condizioni di digiuno notturno, i corpi chetonici forniscono tra il 2% e il 6% dell'energia necessaria all'intero organismo, mentre questa percentuale può aumentare al 30-40% dopo tre giorni di digiuno (33).

### 2.2.2 La chetogenesi

In condizioni di basso apporto di carboidrati, i livelli di insulina sono bassi mentre quelli di glucagone ed epinefrine sono elevati, ciò favorisce la lipolisi, ossia la mobilizzazione dei trigliceridi immagazzinati nel tessuto adiposo e alla loro conversione in acidi grassi liberi e glicerolo (34).

Gli acidi grassi liberi poi vengono trasportati al fegato, dove subiscono la  $\beta$ -ossidazione nei mitocondri degli epatociti. Gli acidi grassi a catena media entrano liberamente nei mitocondri degli epatociti, mentre gli acidi grassi a catena lunga, richiedono un trasporto mediato da carnitina (34). La chetogenesi è il processo in cui gli acidi grassi vengono trasformati in corpi chetonici. La fase iniziale è la formazione di acetoacetyl-CoA, che deriva da due acetyl-CoA per azione dell'enzima tiolasi. L'acetoacetyl-CoA appena prodotto viene quindi combinato con un altro acetyl-CoA in una reazione catalizzata dall'enzima HMGCS2, formando così HMG-CoA. L'enzima HMG-CoA liasi rimuove successivamente un acetyl-CoA dall'HMG-CoA per produrre il corpo chetonico acetoacetato. L'AcAc può essere ridotto BHB, il corpo chetonico più abbondante nella circolazione umana attraverso una reazione enzimatica con la beta-idrossibutirrato

deidrogenasi (BDH) o può subire una degradazione spontanea in acetone, un altro corpo chetonico con contributo metabolico minimo (35). L'acetil-CoA, derivato dalla  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, entra nel ciclo dell'acido citrico condensandosi con l'ossalacetato, che è derivato dalla glicolisi del glucosio. Se i livelli di glucosio sono bassi, l'ossalacetato deriva dalla gluconeogenesi (32).

### **2.2.3 La chetolisi**

Il processo di chetolisi è responsabile della conversione dei corpi chetonici in energia utilizzabile per varie attività metaboliche intracellulari, attraverso l'ossidazione dei corpi chetonici. Essa può avvenire in quasi tutte le cellule ad eccezione degli epatociti e della maggior parte delle cellule malignamente trasformate. Infatti, il fegato è l'unico tessuto che non esprime l'enzima SCOT per prevenire cicli inutili di acetoacetato a HMG-CoA e viceversa (34). La chetolisi coinvolge due passaggi chiave: la riconversione di acetoacetato ad acetoacetylCoA tramite l'enzima SCOT e la successiva scissione di un gruppo acetile da acetoacetylCoA per formare acetil-CoA, catalizzata dall'enzima MAT. L'acetil-CoA viene poi ossidato nel Ciclo di Krebs per la sintesi di ATP (32).

I corpi chetonici attraversano facilmente la BBB attraverso i trasportatori di monocarbossilati (MCT1, MCT2), la cui espressione aumenta significativamente durante il digiuno o la chetosi (34). L'aumento della disponibilità di corpi chetonici nel sistema nervoso centrale causano significative variazioni nel metabolismo cerebrale. La presenza di BHB riduce il consumo cerebrale di glucosio, mentre l'uso di ossigeno rimane invariato, suggerendo che i corpi chetonici possono essere utilizzati immediatamente come carburante alternativo. Questi cambiamenti metabolici non influenzano i livelli di ATP nel cervello. Inoltre, l'apporto di corpi chetonici può preservare le funzioni cognitive in situazioni di ipoglicemia (35).

### 2.3 Protocolli dietetici chetogenici

Le diete chetogeniche (KD) hanno guadagnato popolarità negli ultimi anni come strategia terapeutica per la cura di alcune malattie neurologiche (36). Poiché la patogenesi di queste malattie risulta essere decisamente complessa non esistono ancora trattamenti totalmente efficaci e spesso le terapie farmacologiche attualmente disponibili non apportano benefici o addirittura possono determinare l'insorgenza di complicanze. Per tanto, la ricerca scientifica si sta adoperando per cercare terapie alternative più efficaci. Attualmente, ci sono alcune evidenze che indicano che le diete chetogeniche possano fornire benefici in pazienti con patologie neurologiche modulando l'infiammazione, controllando l'equilibrio tra processi pro e antiossidanti ed equilibrando la composizione del microbioma intestinale (25).

Risulta più corretto parlare di diete chetogeniche, poiché ne esistono diverse tipologie che variano in base alla proporzioni dei macronutrienti che le compongono, ma sono tutte accomunate da una forte riduzione dei carboidrati associata ad un elevato apporto lipidico (25). Tale ripartizione dei macronutrienti induce la produzione di corpi chetonici e il loro utilizzo come substrato energetico, permettendo di conseguenza il risparmio di glucosio, elemento insostituibile per alcune funzioni diverse da quella energetica (37).

Va sottolineato che i protocolli chetogenici producono una chetonemia moderata, fino a circa 5 mM, quindi non paragonabile ai livelli dannosi riscontrati nella chetoacidosi (38).

La letteratura scientifica descrive vari protocolli, tra cui:

1. Dieta chetogenica classica (CKD);
2. Dieta con supplementazione di trigliceridi a catena media (MCT);
3. Dieta Atkins modificata (MAD);
4. Dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD);
5. Dieta a Basso Indice Glicemico (LGIT) (25).

#### *Dieta chetogenica classica (CKD)*

Il rapporto tra grassi e non grassi (carboidrati + proteine) generalmente è 3:1 o 4:1, ciò significa che l'apporto in grammi di grassi è tre o quattro volte quello dei non grassi (carboidrati e proteine), infatti tale quota è pari al 10% dell'apporto calorico totale (25). La quota proteica risulta normale o leggermente ridotta mentre i carboidrati sono drasticamente ridotti (11). Nella fase iniziale della dieta i carboidrati dovrebbero essere ridotti a 20 grammi giornalieri (25).

#### *Dieta con supplementazione di trigliceridi a media catena media (MCT)*

Questo protocollo prevede che circa il 60% dell'apporto calorico totale derivi da grassi MCT, inoltre, risulta meno restrittivo della KD classica (11). Gli MCT vengono metabolizzati più velocemente, quindi la sostituzione degli acidi grassi a catena lunga con questi permette di ottenere più corpi chetonici per chilocaloria, di conseguenza, è possibile ridurre l'apporto di lipidi e quindi aumentare quello di carboidrati e proteine (39). Ciò risulta un fattore favorevole se lo scopo è quello di mantenere la dieta per lunghi periodi (40). Inoltre, questo protocollo dietetico migliora la funzione mitocondriale (41).

#### *Dieta Atkins modificata (MAD)*

Si tratta della protocollo chetogenico meno rigido in termini di apporto proteico e di necessità di pesare ciascun alimento (11), infatti non prevede limitazioni della quantità di proteine o calorie (42) per questo motivo risulta più facile da mantenere e gestire (43). La MAD prevede che l'assunzione di carboidrati sia di circa 20-30 grammi giornalieri presupponendo che il rapporto tra grassi, carboidrati e proteine insieme sia 1-2:1.

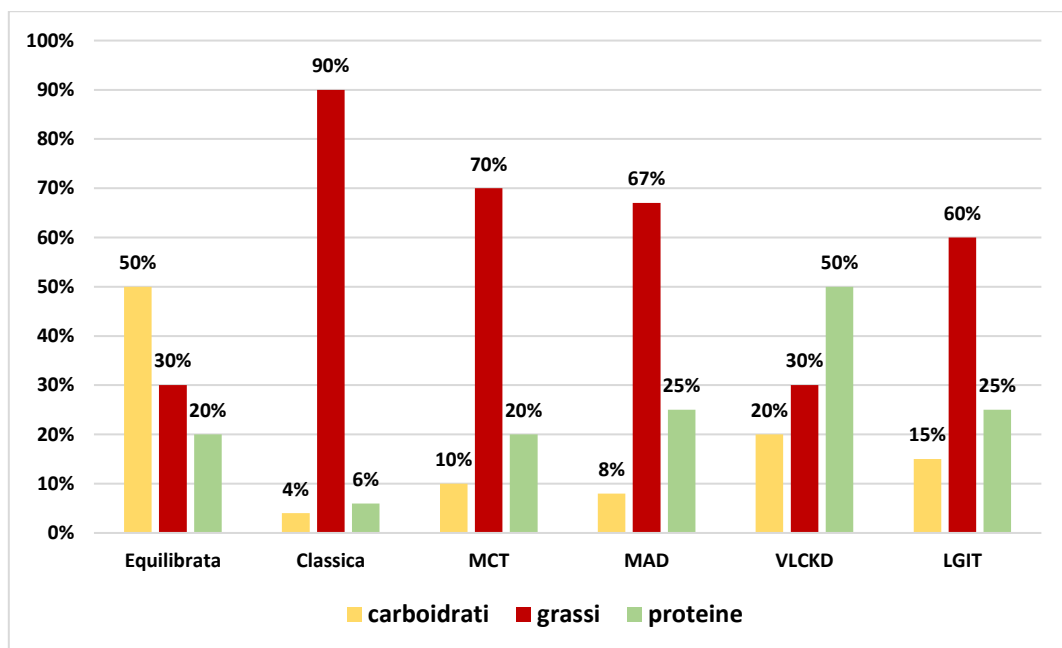
#### *Dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD)*

Si tratta di un protocollo estremamente restrittivo in termini di energia (600-800 kcal), che deve essere applicato per un tempo limitato (fino a 12 settimane), con un contenuto proteico di almeno 75 grammi giornalieri, un contenuto molto limitato di carboidrati (30-50 g/giorno) e una quota fissa di grassi (20 g/giorno, principalmente da olio d'oliva e omega-3) e micronutrienti per soddisfare l'assunzione giornaliera di riferimento (DRI), in conformità con l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) (11).



### *Dieta a Basso Indice Glicemico (LGIT)*

Questa dieta prevede una maggiore quantità di carboidrati (60-80 grammi al giorno) distribuiti in più pasti, tutti provenienti da fonti a basso indice glicemico (11). L'indice glicemico indica quanto il cibo incrementa i livelli di glicemia rispetto alla stessa quantità di un carboidrato di riferimento (25). Nonostante non sia prettamente un modello chetogenico, si è dimostrata efficace in alcune forme di epilessia e viene utilizzata nella pratica clinica come terapia delle cefalee (11).



**Grafico 1. Confronto della composizione bromatologica di: dieta equilibrata e protocolli chetogenici (CKD, MCT, MAD, VLCKD, LGIT).**

## **2.4 Ambiti di applicazione delle diete chetogeniche**

La dieta chetogenica viene utilizzata come trattamento in diverse condizioni e patologie: nelle problematiche neurologiche sia nei bambini che negli adulti (44), nella ginecologia nello specifico come trattamento della sindrome dell'ovaio policistico, inoltre, nella sindrome metabolica (MetS), nell'obesità, nel diabete e in altri disturbi metabolici, ma anche nel miglioramento di fattori di rischio di malattie respiratorie e cardiovascolari. Inoltre, di recente ha iniziato ad essere utilizzata anche in ambito oncologico (45).

Oltre a ciò la KD è attualmente considerata l'unica terapia nei seguenti disturbi metabolici: sindrome da deficit di proteina trasportatrice del glucosio 1 (GLUT-1), disturbi mitocondriali del complesso 1 (C1MD) e deficit di piruvato deidrogenasi (11).

La sindrome da carenza di GLUT-1, è una condizione genetica che riduce la capacità di trasportare glucosio attraverso la barriera ematoencefalica. La KD è l'unica terapia efficace per trattarla perché i chetoni, a differenza del glucosio, non necessitano del trasportatore GLUT-1 per entrare nel cervello (11).

## **CAPITOLO 3: KD COME TERAPIA DELLA CEFALEA**

La dieta chetogenica simula uno stato di digiuno ma senza privare l'organismo dell'energia necessaria a sostenere la crescita e lo sviluppo e ha lo scopo di indurlo in uno stato metabolico favorente la produzione di corpi chetonici. Essi poi, favoriranno numerosi effetti benefici sull'organismo che comporteranno un miglioramento delle varie condizioni precedentemente menzionate, tra cui la cefalea (11).

### **3.1 Meccanismi d'azione**

Non è ancora del tutto chiaro attraverso quali meccanismi la dieta chetogenica apporti benefici sulla cefalea. Tuttavia, ci sono evidenze che dimostrano che alcuni effetti che la dieta chetogenica produce nell'organismo sono correlati ad un miglioramento della sintomatologia della cefalea. Tali meccanismi sono di seguito approfonditi.

#### **3.1.1 Impatto della KD sull'infiammazione**

##### *Impatto della dieta chetogenica sulla neuroinfiammazione*

La neuro-infiammazione è un fenomeno cruciale non solo come sintomo ma anche come fattore eziologico in una serie di malattie neurologiche, tra cui epilessia, sclerosi multipla, emicrania, Alzheimer e Parkinson (46).

Questo processo infiammatorio nel sistema nervoso centrale è strettamente associato all'attivazione della microglia che ha come conseguenza la consistente produzione di citochine pro-infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale (TNF) e le interleuchine (IL-1 $\beta$ , IL-6). Questi mediatori infiammatori possono indurre disfunzioni cellulari e persino la morte cellulare, aggravando ulteriormente la patologia neurologica (47).

In questo contesto, la KD emerge come un potenziale strumento terapeutico per mitigare la neuroinfiammazione poiché essa ha dimostrato ridurre l'attivazione della microglia e diminuire la produzione di citochine pro-infiammatorie. Questi effetti sono in parte mediati dal BHB, il quale: inibisce la risposta infiammatoria attraverso la modulazione genica, agisce come ligando del recettore HCA2, la cui attivazione ha effetti anti-infiammatori e lipolitici e regola l'attività dell'inflammasoma NLRP3, un complesso proteico che fa parte del sistema immunitario innato e che è coinvolto nella risposta infiammatoria (48,49).

Oltre ai suoi effetti anti-infiammatori, la KD ha anche un impatto significativo sul fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), una neurotrofina che svolge un ruolo fondamentale nella neuroprotezione e nella neurorigenerazione (50). Il BDNF promuove la differenziazione e la sopravvivenza neuronale e migliora la neurogenesi e la plasticità sinaptica. Bassi livelli di BDNF sono correlati alla suscettibilità all'emicrania (11).

#### *L'impatto della dieta chetogenica sull'equilibrio glutammato/GABA*

Il glutammato è un aminoacido eccitatorio e pertanto la sua concentrazione nella fessura sinaptica deve essere mantenuta a un livello basso. I corpi chetonici causano un'inibizione reversibile del trasporto del glutammato nei neuroni dell'ippocampo (25). La KD potrebbe ridurre i livelli di glutammato nel cervello, utilizzandolo per scopi energetici. Poiché è stato osservato che i pazienti con emicrania hanno livelli più elevati di glutammato, la KD potrebbe offrire un effetto protettivo nella prevenzione dell'emicrania attraverso la riduzione dell'attività eccitatoria e l'aumento dell'inibizione corticale (11).

In condizioni di chetosi il ciclo di Krebs è rallentato a causa della ridotta disponibilità di ossalacetato per tanto si riduce la richiesta anche di glutammato come intermedio del ciclo. Inoltre, durante la chetosi la concentrazione di leucina è più elevata mentre la concentrazione di glutammato è sovrapponibile alla quantità durante una dieta equilibrata, ciò può comportare un aumento del trasporto di glutammato da parte degli astrociti ai neuroni, che richiede il rilascio di una molecola di ammoniaca, generata principalmente dalla leucina. Tutto questo comporta una maggiore disponibilità di glutammato per i neuroni per la sintesi del neurotrasmettitore inibitorio GABA (25).

### 3.1.2 Impatto della KD sullo stress ossidativo

Lo stress ossidativo, elemento importante nella determinazione dei sintomi della cefalea, è causato da un eccesso di ROS e specie reattive dell'azoto (RNS) le quali possono danneggiare componenti cellulari come lipidi, DNA e proteine e determinare l'invecchiamento cellulare. Si è osservato che la KD è potenzialmente efficace nel mitigare lo stress ossidativo, neutralizzando le molecole reattive e rafforzando i sistemi antiossidanti (25).

#### *Impatto della dieta chetogenica nella disfunzione mitocondriale*

I mitocondri, essi sono strutture fondamentali per la produzione di energia all'interno dell'organismo ma nello svolgere tale funzione producono ROS (specie reattive dell'ossigeno) che favoriscono i processi degenerativi e di invecchiamento cellulare.

Con il passare del tempo, i mitocondri diventano meno efficienti, producendo meno energia e più radicali liberi, per ovviare a questa problematica vengono messi in atto i meccanismi prima della mitofagia e poi della mitocondriogenesi per eliminare i mitocondri danneggiati e sostituirli, questo meccanismo è stimolato dalla chetosi (10). Inoltre, la chetosi favorisce la conversione del grasso bianco in grasso bruno, un tessuto metabolicamente più attivo poiché contiene un maggior numero di mitocondri che sono le unità energetiche della cellula. Questa trasformazione è associata a un aumento dell'efficienza nella degradazione dei grassi e nella produzione di energia (51).

Oltre a ciò, importante è l'effetto sul miglioramento della funzione del Complesso mitocondriale 1, con conseguente aumento delle dimensioni dei mitocondri e della produzione di energia (52). Questi effetti determinano una riduzione dei livelli di insulina e leptina, entrambi fattori implicati nella genesi dell'emicrania (51,53).

Infine, la KD migliora la permeabilità mitocondriale, facilitando lo scambio di nutrienti e l'eliminazione di scarti metabolici (54). Tali effetti sono determinanti poiché si è osservata una correlazione tra miglioramento delle funzioni mitocondriali e benefici sulla sintomatologia della cefalea (11).

### *L'impatto della dieta chetogenica sui canali ionici*

I canali del potassio sensibili all'ATP (KATP) svolgono un ruolo fondamentale nel metabolismo cellulare e nell'attività elettrica del cervello. I corpi chetonici influenzano l'attività di questi canali. In particolare, riducono la frequenza di attivazione neuronale in SNr, contribuendo a una minore eccitabilità e a effetti protettivi contro lo stress ossidativo. L'attività dei canali KATP è strettamente legata ai livelli di ATP, che se sono bassi portano all'apertura dei canali. Durante la chetosi vi è una diminuzione della produzione di ATP durante la glicolisi, che quindi attiva i canali KATP. Gli studi hanno confermato che l'effetto neuroprotettivo dei corpi chetonici è mediato dall'attivazione dei canali KATP, sia mitocondriali che plasmalemmatici, offrendo una protezione contro lo stress ossidativo (25).

L'effetto anti-infiammatorio e quello antiossidante determinati dalla chetosi, migliorano la salute cardiovascolare e contribuiscono alla riduzione della pressione sanguigna.

### **3.1.3 Impatto della KD sulla disponibilità di energia**

#### *Impatto della dieta chetogenica sul metabolismo energetico cerebrale*

Alcuni studi hanno dimostrato che il cervello dei soggetti affetti da cefalea è costantemente in uno stato di deficit energetico rispetto a quello dei soggetti sani (55,56). I corpi chetonici permettono la produzione di una maggiore quantità di ATP rispetto al glucosio: 100 g di glucosio producono 8,7 kg di ATP, 100 g di BHB possono produrre 10,5 kg di ATP e 100g di acetatoacetato 9,4 kg. Il BHB viene metabolizzato direttamente nei mitocondri ad acetil-CoA, che a sua volta viene utilizzato durante il metabolismo ossidativo nel ciclo di Krebs per produrre ATP. A concentrazioni ematiche sufficientemente elevate di chetoni, in condizioni glicemiche normali, il BHB può soddisfare l'intero fabbisogno neuronale basale e circa la metà del fabbisogno neuronale attività-dipendente. In generale, i chetoni possono soddisfare fino al 60-70% del fabbisogno energetico durante uno stato di chetosi fisiologica e vengono utilizzati come substrato energetico, dai terminali sinaptici e da tutte le cellule cerebrali, soprattutto neuroni e oligodendrociti. Visto quindi, il maggior quantitativo di energia prodotta a partire dai chetoni piuttosto che dal glucosio si può dedurre che tale condizione può migliorare il deficit energetico cerebrale specifico dell'emicrania (11). Inoltre, la

maggior energia disponibile si manifesta con sensazione di maggior energia e di conseguenza miglioramento del tono dell'umore (10).

#### *Depressione corticale propagata (CSD)*

La KD sembra avere un effetto protettivo specifico sulla CSD, un fenomeno ben noto nella fisiopatologia dell'emicrania, specialmente nelle forme con aura. Infatti, lo squilibrio metabolico derivante da bassi livelli di ATP e un'eccessiva attivazione neuronale potrebbe facilitare la CSD e attivare il sistema trigeminovascolare, innescando un attacco di emicrania. I chetoni essendo in grado di fornire più energia, rallentano la velocità di propagazione della CSD e riducono la probabilità del suo inizio (11).

### **3.1.4 Impatto della KD sul metabolismo**

#### *L'impatto della dieta chetogenica sulla segnalazione dell'insulina*

L'insulina è un ormone cruciale per la regolazione del glucosio nel sangue e ha un ruolo significativo anche nel cervello.

Studi recenti suggeriscono che la KD può migliorare la reattività all'insulina nel cervello, migliorando così le funzioni cognitive e metaboliche associate a una compromessa segnalazione dell'insulina che possono essere legate alla fisiopatologia della cefalea. Inoltre, tale terapia dietetica migliora la sensibilità all'insulina in generale (25).

#### *Impatto della dieta chetogenica sulla sindrome metabolica (MetS)*

La MetS è più diffusa tra gli emicranici rispetto alla popolazione generale (57,58).

Gli individui affetti da MetS corrono un rischio maggiore di sviluppare malattie cerebrovascolari e cardiovascolari, diabete, cancro, sindrome dell'ovaio policistico (11).

In questo contesto è importante considerare che uno degli effetti collaterali della maggior parte dei trattamenti di profilassi è l'aumento di peso oltre che il peggioramento dei parametri metabolici che correlano con il peggioramento della cefalea (59).

Tra le caratteristiche della MetS, quelle maggiormente correlate all'emicrania con e senza aura sono: bassi livelli di colesterolo HDL, iperglicemia, e grasso viscerale in eccesso (60). Gli emicranici mostrano una tendenza all'iperinsulinismo maggiore rispetto ai soggetti sani (61,62) e a quelli con altre forme di cefalea.

Per quanto riguarda i soggetti obesi è stato riportato che la perdita di peso è associata ad un miglioramento della frequenza degli attacchi di emicrania, infatti esiste una correlazione tra la frequenza degli attacchi di emicrania e due parametri antropometrici: il BMI e la circonferenza vita (59).

Durante la chetosi si riduce l'appetito. Inoltre, l'azione dell'insulina viene stimolata così come la mobilizzazione delle riserve di grasso in particolare dei depositi di grasso addominale ed ectopico come quelli nel fegato e nel pancreas. Tutto ciò determina il calo ponderale, la riduzione della pressione sanguigna arteriosa e il miglioramento dei parametri metabolici. Tra quest'ultimi emerge la riduzione della glicemia a digiuno, del colesterolo totale e LDL, dei trigliceridi, della proteina C reattiva (63,64).

### **3.1.5 L'impatto KD sull'asse intestino-cervello**

L'asse microbiota intestino-cervello è un sistema di comunicazione bidirezionale che collega la salute intestinale e neurologica. Il microbiota intestinale può influenzare il sistema nervoso centrale attraverso il nervo vago e la produzione di sostanze bioattive come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi SCFA, in particolare il butirato, hanno proprietà antinfiammatorie e possono modulare lo stress ossidativo. La KD sembra avere un impatto favorevole sul profilo microbico, potenzialmente attenuando i sintomi di malattie neurodegenerative. Questo potrebbe essere dovuto agli effetti benefici di specifici batteri intestinali sull'infiammazione e sui sistemi di neurotrasmettitori (25).



## CAPITOLO 4: APPLICAZIONE DELLA KD

### 4.1 Controindicazioni

L'efficacia e la sicurezza della dieta chetogenica sono ben documentate quando la dieta è prescritta a soggetti idonei e monitorata attentamente da professionisti sanitari.

Tuttavia, è crescente il fenomeno dell'autoprescrizione della dieta chetogenica, che può esporre a vari fattori di rischio associati all'uso improprio di tale regime alimentare.

Pertanto, prima di intraprendere questa dietoterapia, è imperativo effettuare un'accurata valutazione clinica per identificare eventuali controindicazioni. Nel caso si individuino delle controindicazioni può essere idoneo proporre al paziente una LCD (11).

Oggigiorno la KD può essere adottata dalla maggior parte degli individui, anzi, il suo utilizzo è stato ampliato ad alcune condizioni precedentemente considerate controindicazioni (65). Questo è il caso, ad esempio, delle attività sportive di endurance per le quali studi recenti hanno dimostrato che i corpi chetonici possono soddisfare i fabbisogni di energia necessaria al muscolo durante gli esercizi fisici intensi. Si segnala però, che l'efficacia della dieta chetogenica nel miglioramento delle prestazioni sportive può variare significativamente tra gli individui (66).

La tabella di seguito riportata (*Tabella 4.1.*) si basa su una tabella presente in uno studio (11), che fa riferimento a indicazioni presenti in letteratura (67). Inoltre, tale tabella è stata ampliata aggiungendo nuove evidenze emerse da uno studio più recente (65).

| <b>ASSOLUTE</b>  | <b>RELATIVE</b>                                |
|--|--|
| Deficit primario di carnitina                            | Gravidanza e allattamento                      |
| Deficit di carnitina palmitoil-transferasi 1 o 2         | Insufficienza renale, nefrolitiasi severa      |
| Deficit di carnitina traslocasi                          | Nefrolitiasi severa                            |
| Difetti della beta-ossidazione                           | Insufficienza epatica                          |
| Deficit di acil deidrogenasi a media catena              | Pancreatite                                    |
| Deficit di acil deidrogenasi a lunga catena              | Diabete mellito di I tipo                      |
| Deficit di acil deidrogenasi a corta catena              | Recente infarto del miocardio, aritmie, angina |
| Deficit di 3 idrossiacil-CoA deidrogenasi a lunga catena | Severa osteoporosi                             |
| Deficit di 3 idrossiacil-CoA deidrogenasi a media catena | Alcolismo e abuso di sostanze                  |
|  | Disturbi alimentari                            |
|  | Bassa compliance                               |

|                                  |                            |
|----------------------------------|----------------------------|
| Deficit di piruvato carbossilasi | Attiva/severa infezione    |
| Porfiria                         | Anziani fragili            |
|                                  | Storia di malattia mentale |

*Tabella 4.1. Controindicazioni assolute e relative alla KD (11,65,67)*

Come dimostrato in tabella, le controindicazioni assolute alle diete chetogeniche sono costituite principalmente da alcune malattie molto rare, in cui particolari difetti metabolici rendono impossibile la sintesi dei corpi chetonici. In questi casi la privazione dei carboidrati provocherebbe gravi crisi ipoglicemiche. Tra le assolute, vi è anche la porfiria, malattia le cui crisi sono scatenate anche dalla carenza di carboidrati.

Per quanto riguarda le controindicazioni relative presenti in tabella, derivano da una valutazione prudenziale o a causa della mancanza di documentazione clinica e sperimentale che ne garantisca un utilizzo sicuro soprattutto su soggetti fragili (65).

Tra queste, ad esempio, il diabete mellito di tipo I, sia per il rischio di chetoacidosi diabetica che di ipoglicemia. Nel primo caso si ha un'eccessiva produzione di corpi chetonici che superano ampiamente i limiti fisiologici causando coma e, in assenza di cure, morte del paziente. Nel secondo caso, la forte riduzione dei carboidrati concomitante alla somministrazione di insulina favorisce un calo della glicemia a livelli che provocano malessere fino ad uno stato di coma.

Per tanto, l'utilizzo della KD in soggetti che presentano queste controindicazioni individuate come relative, potrebbe essere considerato solo previa attenta valutazione medica.

Ad esempio, nell'insufficienza renale l'eccessivo apporto proteico danneggia un rene già malato, tuttavia, le diete chetogeniche classiche hanno un basso apporto proteico, mentre i corpi chetonici sono utilizzati senza difficoltà dal rene, che anzi pare trarre beneficio dal loro consumo (68).

Un altro caso incluso tra le controindicazioni relative sono le patologie cardiologiche, è importante sottolineare che i corpi chetonici sono utilizzati efficientemente dal muscolo cardiaco e diventano particolarmente importanti per le necessità energetiche del cuore scompensato. Per tanto, la dieta chetogenica ha dimostrato migliorare la funzione cardiaca, inducendo ad ipotizzarne l'uso nello scompenso cardiaco ed in altre patologie cardiologiche (69,70).

Si fa notare che le controindicazioni possono emergere anche durante l'applicazione del protocollo dietetico, in tal caso sarà necessario valutare l'interruzione di esso. Questo è il caso, ad esempio, della gravidanza, dove i carboidrati sono necessari per i fabbisogni energetici del feto e per la produzione del latte.

#### **4.2 Monitoraggio del paziente con cefalea durante la KD**

Prima dell'inizio della dieta, il paziente deve sottoporsi ad un elettrocardiogramma, ad una valutazione dei parametri ematochimici e analisi delle urine.

Secondo uno studio (11) tali valutazioni dovrebbero essere ripetute ogni sei mesi mentre secondo altre indicazioni (71) l'elettrocardiogramma dovrebbe essere ripetuto annualmente mentre le analisi del sangue e delle urine ogni 3 mesi.

Inoltre, devono essere rilevate la pressione sanguigna arteriosa e le misure antropometriche, comprese la circonferenza vita e la plicometria ed eventualmente anche la composizione corporea (ad esempio, con la bioimpedenza).

Nel caso di diete di durata più lunga (>12 mesi), una volta l'anno, si propone di eseguire anche la densitometria ossea e l'ecografia addominale (11).

Una volta iniziata la dieta, i pazienti dovrebbero tenere un diario delle cefalee, un diario alimentare ed effettuare il monitoraggio del peso corporeo e dello stato di chetosi (26). Si raccomanda anche di valutare la glicemia in caso di debolezza, vertigini, sudorazione o altri sintomi fisici che ne sono indicano (11).

Per quanto riguarda gli esami ematochimici, la letteratura indica di monitorare: Emocromo completo, Glicemia, Insulina basale, OGTT, Colesterolo totale, Colesterolo HDL, Colesterolo LDL, Trigliceridi, Bilirubina diretta e indiretta, AST e ALT, Acido Urico/azoto, Creatinina, Omocisteina, Na (Sodio) K (Potassio), Cl (Cloro), Ca (Calcio), P (Fosforo), Mg (Magnesio), Folati, Vitamina B12, Vitamina D (11).

#### **4.3 Interruzione della KD nel paziente con cefalea**

Un aspetto che deve essere ancora chiarito sono gli effetti a lungo termine delle diete chetogeniche sull'organismo umano (10).

Quando si reintroducono i carboidrati nella dieta, la produzione di corpi chetonici si interrompe entro poche ore, e di conseguenza, anche gli effetti metabolici precedentemente osservati tendono a diminuire progressivamente.

In relazione all'emicrania, le informazioni disponibili su cosa accade dopo l'interruzione della dieta sono limitate. Tuttavia, alcune osservazioni indicano che i sintomi possono ricomparire nel giro di settimane o mesi, e spesso l'intensità è correlata alla quantità di carboidrati assunti. Infatti, è ragionevole pensare che il ritorno alle abitudini alimentari antecedenti alla dieta ristabilisca il quadro metabolico favorente la cefalea.

Per tale motivo è opportuno mantenere a lungo alcuni accorgimenti dietetici, come la limitazione dei carboidrati, almeno fino a quando le crisi di cefalea si riducono spontaneamente (ad esempio, dopo la menopausa nella donna). Tuttavia, è possibile che non per tutti sia necessario seguire per anni una dieta chetogenica (20).

#### **4.4 Durata della KD nel paziente con cefalea**

Secondo uno studio (11), generalmente i pazienti rispondono alla dieta in circa una settimana, nonostante ciò, è importante considerare che tale dato è soggettivo e che quindi talvolta i benefici tardano a presentarsi.

Secondo le indicazioni presenti in letteratura la dieta dovrebbe essere seguita per almeno due-tre mesi nei quali il soggetto deve essere in uno stato metabolico di chetosi (11,71). Al contrario, se non si ottenesse alcun miglioramento entro tre mesi dall'inizio della dieta, potrebbe essere preso in considerazione un aumento del rapporto chetogenico, ossia del rapporto grassi : (carboidrati+proteine). Se entro sei mesi non si sono ancora presentati miglioramenti, essa potrà essere sospesa.

Dallo studio (11) è emerso che al termine della dietoterapia può verificarsi una transitoria persistenza del beneficio direttamente proporzionale al periodo per cui si è seguita la dieta. Concretamente, è stato osservato che dopo l'interruzione, i benefici tendono a persistere in circa il 20% dei pazienti che l'hanno seguita per tre mesi, in circa il 30% dei pazienti che l'hanno seguita per sei mesi e in circa il 50% che l'hanno seguita per dodici mesi. Per durate più lunghe di applicazione della KD non si è osservata una persistenza di efficacia nettamente maggiore ed in generale, dopo uno/due anni dall'interruzione della dieta, la cefalea tende nuovamente a peggiorare.

Pertanto, si consiglia di invitare i pazienti a sospendere il trattamento dopo dodici mesi al fine di sfruttare l'eventuale transitoria persistenza del beneficio.

Se lo si desidera, si può alternare la KD a periodi di dieta libera o con contenuto maggiore di carboidrati.

In caso di recidiva di cefalea dopo la sospensione, soprattutto nei pazienti con cefalea cronica, si consiglia di riprendere la dieta.

Non esiste un protocollo unico per ridurre o interrompere la dieta, in generale, i grassi devono essere ridotti per raggiungere progressivamente un rapporto chetogenico 1:1 per poi passare ad un LGIT per un periodo di tempo variabile per consentire il progressivo aumento dei carboidrati (11).

#### **4.5 Cause di ridotta compliance e cessazione della dieta**

Studi clinici dimostrano che il mantenimento di una dieta chetogenica può essere difficile per i pazienti. (25).

Le ragioni che più frequentemente inducono i pazienti a ridurre l'aderenza alla dieta o a decidere di interromperla secondo uno studio (11) sono risultate essere, in ordine decrescente:

- Risposta inadeguata al trattamento;
- Intolleranza alla restrizione di carboidrati o craving per i carboidrati;
- Deviazione eccessiva dalle preferenze dietetiche, monotonia e ridotta variabilità;
- Interruzione di rituali e abitudini familiari (consumare lo stesso pasto insieme/dover cucinare piatti diversi);
- Creazione di problemi sul lavoro (imbarazzo nel mangiare diversamente dai colleghi/impossibilità di rispettare scrupolosamente orari o protocolli dei pasti);
- Costi non sostenibili;
- Difficoltà nella gestione della vita sociale e nel proseguimento della dieta durante le vacanze;
- Mancanza di una persona dedicata all'assistenza, tempo necessario per fare la spesa e preparare i pasti;
- Persistenza di alcuni attacchi residui nonostante la dieta.

Da un altro studio emerge che oltre a tali motivazioni, la cessazione della dieta può dipendere anche dall'insorgere di effetti collaterali (72).

Al fine di migliorare l'aderenza del paziente alla dieta risulta necessario affrontare e possibilmente risolvere questi problemi. Dallo studio (11) emerge l'importanza che lo specialista della nutrizione supporti il paziente, in particolare: a reperire le materie prime, a saper scegliere gli alimenti evitando quelli identificati come trigger e fornire ricette e

strategie per l'attuazione della dieta. Lo scopo è quello di istruire il paziente perché possa gestire la dieta in autonomia e mantenerla durante tutto il tempo previsto.

Si evidenzia che l'esistenza sul mercato di prodotti chetogenici già pronti potrebbe far risparmiare tempo e rendere più semplice seguire la dieta.

Per quanto riguarda l'elevato costo della dieta chetogenica, si fa notare che una dieta varia ed equilibrata basata su alimenti di buona qualità è paragonabile al costo di un KD.

Infine, l'attuazione di una dieta chetogenica modificata come la MAD, quindi meno restrittiva, facilita l'aderenza alla dieta (11).

#### 4.6 Effetti avversi alla KD

L'impatto delle diete chetogeniche sul metabolismo potrebbe produrre effetti collaterali, i quali devono essere riconosciuti, monitorati e trattati se necessario. Essi potrebbero essere banali e transitori, oppure più complessi e quindi dovranno essere corretti rapidamente anche con l'utilizzo di farmaci e successivamente monitorati accuratamente.

Il periodo più difficile in termini di effetti collaterali per i pazienti è l'inizio della KD. Durante questo periodo, gli eventi avversi più comuni secondo i dati presenti in letteratura sono: disturbi gastrointestinali in particolare nausea, vomito e stitichezza, ipoglicemia, letargia, disidratazione, iperchetonemia e acidosi (71,72).

Nella *Tabella 4.2.* sono indicati gli effetti avversi rilevati durante uno studio (11) e presenti nella letteratura che è stata presa in considerazione per tale studio.

| <b>COMUNI</b>  | <b>INFREQUENTI</b>   | <b>RARI</b>   |
|--|--|---|
| Crampi muscolari<br>Stanchezza<br>Ipotensione<br>Costipazione<br>Perdita di peso<br>indesiderata | Iperlipidemia<br>Calcoli<br>Irregolarità delle<br>mestruazioni<br>Alopecia<br>Fragilità delle unghie | Nausea<br>Vomito<br>Dolore addominale<br>Diarrea<br>Keto rush*<br>Alterazioni dell'umore* |
| *Non direttamente osservati dagli autori nei pazienti inclusi nel campione.                      |  |   |

*Tabella 4.2. Effetti avversi alla KD, comuni, infrequenti, rari (11)*

Di seguito saranno descritti i possibili effetti collaterali, tra cui quelli presenti in tabella e saranno forniti consigli pratici che la letteratura indica per la loro gestione e risoluzione.

### *Crampi muscolari, stanchezza, ipotensione*

Le diete chetogeniche classiche sono carenti di vitamine e minerali come potassio e magnesio, perché sono ridotti gli apporti di vegetali. Il ridotto apporto di questi elementi determina un deficit a livello organico che inizialmente si può manifestare con crampi muscolari, stanchezza e ipotensione.

Tale problematica può essere corretta con l'assunzione di integratori di minerali e con l'aumento dell'apporto idrico. Ricordando l'importanza di scegliere integratori che non contengano zuccheri (11).

### *Disidratazione*

I corpi chetonici possono determinare un aumento della frequenza della minzione e disidratazione. I sintomi della disidratazione includono: secchezza delle fauci, mal di testa, vertigini/ipotensione ortostatica, letargia e disturbi visivi.

Per tanto si raccomanda un adeguato apporto idrico (almeno 2 litri al giorno) (73).

### *Stipsi*

Questo effetto è dovuto principalmente alla riduzione della fibra alimentare, contenuta in frutta, verdura e cereali integrali.

È importante prevenire la carenza di fibra poiché tale condizione può portare a disturbi nel corretto assorbimento dei nutrienti, interruzioni nella produzione di ormoni responsabili della sazietà e una diminuzione della funzionalità del sistema immunitario (74).

Per far ciò si consiglia di preferire frutta e verdura ad altre fonti di carboidrati nella scelta degli alimenti per ricoprire le porzioni giornaliere concesse. Inoltre, si consiglia di scegliere verdura a basso contenuto di carboidrati per fornire un maggiore quantitativo di fibra. Inoltre, per prevenire la stipsi può essere utile bere abbondante acqua, almeno 1,5-2 litri al giorno e svolgere una regolare attività fisica. Se ciò non risultasse sufficiente potrebbe essere utile supplementare la dieta con integratori a base di fibra (farina di semi di psyllium, farina di guar, guar idrolizzato, fruttoligosaccaridi, crusca ecc.) (11).

### *Perdita di peso*

Il calo ponderale è dovuto principalmente dalla riduzione dell'appetito, effetto causato dal BHB. Questo corpo chetonico interferisce con i meccanismi regolatori della fame e della sazietà, in particolare aumentando i livelli di grelina, ormone saziante, e riducendo quelli di GLP-1 (glucon-like peptide 1) e CCK (colecistochinina) ormoni che stimolano l'appetito (75). Inoltre, la chetosi promuove la mobilitazione dei grassi stoccati nel tessuto adiposo per essere utilizzati a scopo energetico e quindi favorisce la riduzione del grasso corporeo.

Il calo di peso può essere considerato favorevole nei soggetti con eccesso ponderale, ma non è opportuno in quelli normopeso o sottopeso. In quest'ultimo caso, si consiglia un incremento dell'assunzione di grassi, che hanno un elevato contenuto calorico per soddisfare i fabbisogni (11).

### *Iperlipidemia*

Le diete chetogeniche sono regimi alimentari iperlipidici per tanto, possono portare ad un aumento del colesterolo totale, sia LDL che HDL, che può essere un effetto negativo in termini di aumento del rischio cardiovascolare. Tuttavia, tali alterazioni del profilo lipidico sono spesso transitorie e tendono a normalizzarsi dopo i primi sei mesi di dieta. Inoltre, durante la dieta chetogenica, le lipoproteine che veicolano il colesterolo LDL assumono dimensioni maggiori, e questo le rende meno aterogene e quindi meno pericolose (20).



### *Calcolosi renale*

Durante la KD vi è un aumento di produzione di sostanze acide e una riduzione del citrato urinario. Tra le complicanze più comuni che ciò comporta, vi è l'aumento del rischio di calcolosi renale che secondo la letteratura si osserva circa nell'8% degli adulti in KD (76). La riduzione del citrato urinario è dovuta principalmente alla sua scarsa assunzione alimentare, visto che questa sostanza è contenuta soprattutto nella frutta.

È importante nominare anche l'iperuricemia, causata dall'interferenza dei corpi chetonici con l'escrezione renale di acido urico e dall'aumento della sua sintesi dovuta all'assunzione di carni ricche di purine. Essa può portare a gotta, calcolosi, insufficienza renale e malattie cardiovascolari. I provvedimenti dietetici raccomandati per il controllo dell'uricemia prevedono la riduzione degli alimenti ricchi di zuccheri (cosa implicita in una KD), la limitazione delle bevande alcoliche e degli alimenti ricchi di purine, infine è essenziale un adeguato apporto idrico pari ad almeno 1,5-2 litri al giorno. Al fine di aumentare il citrato urinario è utile l'integrazione con preparati a base di citrato di sodio e potassio privi di zuccheri eventualmente edulcorati, dalla quale si ottiene anche un'alcalinizzazione delle urine, in grado di prevenire sia la calcolosi ossalica che quella di acido urico (11,77).

### *Osteopenia e osteoporosi*

L'aumento dell'acidità che si verifica durante la KD è neutralizzato dai sistemi tampone dell'organismo, tra cui l'osso. Questo meccanismo, tuttavia, può portare a una perdita di calcio osseo a lungo termine, con rischi di osteopenia e osteoporosi. Pertanto, è consigliato un monitoraggio periodico della salute ossea tramite la DEXA, ossia una tecnica di imaging utilizzata per misurare la densità minerale ossea. (78).

### *Nausea e vomito*

Fanno parte dei sintomi che appaiono all'inizio della dieta e che generalmente dopo un breve periodo iniziale scompaiono fisiologicamente senza necessità di ricorrere a rimedi. Se ciò non dovesse accadere sarebbe preferibile inizialmente trattare il sintomo con integratori alimentari e solo se questi prodotti non si rivelassero sufficientemente efficaci, ricorrere all'utilizzo di farmaci procinetici (20).

### *Prurigo (o keto-rash)*

Si tratta di un raro effetto avverso caratterizzato da un'eruzione cutanea che appare pochi giorni dopo l'inizio della dieta, una volta raggiunto un buon livello di chetosi. Inizialmente si presenta con delle macchie color rosa, pruriginose su schiena, torace, collo, braccia e gambe che successivamente diventano rosso intenso, per assumere infine un colorito marrone. La sintomatologia migliora fino a scomparire con la reintroduzione dei carboidrati, ma talora potrebbero essere necessari antibiotici o cortisonici. Le cause non sono ancora note, ma è stato ipotizzato che l'acetone, corpo chetonico che viene eliminato anche attraverso il sudore potrebbe svolgere un ruolo pro-infiammatorio a livello cutaneo (79).

### *Alito acetonemico*

È una caratteristica tipica dello stato di chetosi dovuta all'eliminazione dell'acetone per via respiratoria. Può essere più o meno presente a seconda dei periodi e degli orari della giornata.

Poiché potrebbe generare imbarazzo nei rapporti sociali, può essere attenuato neutralizzando gli odori, ad esempio tenendo in bocca caramelle o gomme da masticare necessariamente senza zucchero o lavandosi frequentemente i denti (20).

### *Cefalea*

Spesso si riscontra soprattutto nelle prime settimane di dieta ed è proporzionale ai livelli di chetosi.

Se possibile, vista la sua transitorietà, questa cefalea va sopportata senza ricorrere a farmaci. Se ciò non fosse possibile, si può ricorrere al paracetamolo e, solo nei casi più intensi, a farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (20).

## **CAPITOLO 5: ASPETTI PRATICI DELLA KD**

Tale capitolo ha lo scopo di fornire indicazioni pratiche per strutturare una dieta chetogenica, renderla più gradevole e facilitarne l'attuazione.

### **5.1 Quali alimenti scegliere**

Una KD deve drasticamente ridurre tutti gli alimenti che contengono carboidrati: cereali, legumi, frutta, verdura, dolci e dolciumi, alimenti confezionati che contengono zuccheri, bevande zuccherate. Per garantire il fabbisogno energetico è necessario compensare la riduzione di carboidrati aumentando i cibi ricchi di grassi e/o di proteine. Per tanto, a seconda del rapporto tra i nutrienti che compongono la dieta si otterrà uno dei modelli di dieta chetogenica descritti in precedenza.

La MAD risulta meno restrittiva rispetto alle altre diete chetogeniche; infatti, richiede la pesatura solo degli alimenti contenenti carboidrati poiché è necessario assumerne non più di 30 grammi al giorno, mentre l'assunzione di grassi e proteine risulta essere libera.

#### *I carboidrati*

I carboidrati possono essere suddivisi in semplici, noti anche come zuccheri, e complessi, come l'amido e la fibra. Esiste anche una categoria intermedia, gli oligosaccaridi, che include sostanze come le maltodestine. Infine, i polioli, molecole con struttura chimica simile agli zuccheri e dal sapore dolce ma facenti parte dei polialcoli.

I carboidrati possono essere classificati come disponibili o non disponibili in base alla loro possibilità di essere o meno digeriti, metabolizzati e quindi fornire energia. I carboidrati disponibili devono essere limitati durante la dieta chetogenica, poiché vengono degradati dagli enzimi intestinali e forniscono glucosio, il quale ostacola la chetosi. Mentre, possono essere assunti quelli non disponibili. Questo è il caso della fibra alimentare, nonostante sia parzialmente metabolizzata e trasformata ma in acidi grassi a corta catena non in glucosio, quindi può essere assunta liberamente (80).

#### *I dolcificanti*

Durante la dieta chetogenica, per non rinunciare al sapore dolce, si possono usare dolcificanti sia naturali che sintetici, privi di zuccheri con contenuto calorico limitato o assente.

Tra i dolcificanti ci sono i polioli, tra cui i più utilizzati sono: sorbitolo, xilitolo, mannitolo, maltitolo, lactitolo. Hanno 2 kcal per grammo, poiché il loro assorbimento intestinale è parziale e quasi la metà della dose assunta viene eliminata con le feci, infatti un consumo eccessivo può portare a disturbi gastrointestinali.

Tra di essi è incluso anche l'eritritolo, il quale a differenza degli altri, viene completamente assorbito a livello intestinale evitando fastidi gastrointestinali e viene eliminato totalmente con le urine, rendendolo privo di calorie. Risulta particolarmente adatto per l'uso durante la KD poiché può sostituire lo zucchero in quantità equivalenti senza compromettere il potere dolcificante.

Tra i dolcificanti naturali emerge la stevia, che presenta elevato potere dolcificante, 300 volte maggiore quello del saccarosio.

Infine, i dolcificanti sintetici sono identificati a livello europeo da una sigla preceduta dalla lettera E, questi sono ad esempio: Acesulfame K (E950), Aspartame (E951), Ciclammati (E952), Saccarina (E954), Sucralosio (E955) (81).

### *Le proteine*

Le proteine non si possono classificare come chetogeniche, poiché sono gluconeogenetiche, ossia precursori del glucosio. Inoltre, è necessario considerare che alcune fonti proteiche, in particolare quelle vegetali, tra cui i più comuni sono i legumi, contengono carboidrati e hanno proteine di qualità nutrizionale bassa. Mentre le fonti proteiche di origine animale tra cui: carne, pesce, formaggi e uova, sono praticamente prive di carboidrati, sono costituiti da proteine di elevata qualità nutrizionale ed apportano vitamine e microelementi.

La frutta secca oleosa generalmente ha un buon contenuto proteico e pochi carboidrati, ma la qualità proteica non è ottimale, nonostante ciò, rimane una scelta da prediligere durante la dieta chetogenica poiché ha un elevato contenuto di grassi polinsaturi e micronutrienti (vitamine del complesso B, vitamina E, rame, zinco, selenio) (82).

### *I grassi*

Nel contesto delle diete chetogeniche, la maggior parte delle calorie deriva dai grassi, quindi è fondamentale sceglierli di buona qualità, ad esempio: olio di oliva, olio MCT e frutta secca. Inoltre, i grassi del latte, contenuti principalmente in burro e formaggi, normalmente costituiscono una quota importante dei lipidi previsti da una KD. Oltre alla

componente lipidica, i latticini sono ritenuti in grado di apportare benefici grazie ad altri loro costituenti, come proteine, vitamine (soprattutto la D) e minerali (calcio).

### *L'alcol*

L'alcol non ostacola la chetosi quindi, durante una dieta chetogenica è consentito un moderato consumo di bevande alcoliche escludendo però quelle zuccherate come i liquori e gli amari, mentre sono consentiti superalcolici quali whisky, grappa, cognac, rum, vodka, gin e tequila. I vini secchi, bianchi e rossi, anche frizzanti, si possono assumere escludendo però i vini dolci. La birra deve essere evitata poiché contiene malto e altri zuccheri derivati dall'amido. Nonostante ciò, è fondamentale considerare che esso deve essere assunto con prudenza per diverse ragioni: può essere un fattore trigger per soggetti che soffrono di emicrania, inoltre è un fattore di rischio per diverse patologie ed è un elemento tossico per l'organismo, infine, esso è un inibitore della gluconeogenesi. Questo meccanismo è necessario durante la chetosi perché permette di ottenere glucosio da altri precursori e quindi di prevenire l'ipoglicemia (20).

#### **5.1.1 Acidi grassi a media catena**

Esistono delle differenze nel metabolismo intracellulare tra grassi a lunga e a media catena. Gli acidi grassi a lunga catena necessitano della carnitina per essere trasportati all'interno del mitocondrio e quindi essere metabolizzati. Si tratta di un processo lento che favorisce l'accumulo di grassi all'interno della cellula. Gli acidi grassi a media catena, invece non necessitando della carnitina, entrano rapidamente nel mitocondrio e vengono in buona parte trasformati in corpi chetonici. Quindi l'utilizzo di olio MCT nella dieta chetogenica favorisce la produzione di corpi chetonici e quindi la chetosi (83).

#### **5.2 La giornata chetogenica**

La giornata chetogenica va attentamente pianificata, soprattutto se è necessario gestire pasti e spuntini fuori casa. Per prima cosa, è necessario scegliere come distribuire le porzioni di carboidrati concesse, ricordando di frazionarle durante la giornata poiché la loro assunzione congiunta inibirebbe il mantenimento della chetosi.

Per quanto riguarda i grassi come olio, burro, margarina e olio MCT devono essere assunti in quantità maggiori rispetto a una dieta convenzionale per compensare le calorie

precedentemente ottenute dai carboidrati. I condimenti devono essere limitati solo se c'è l'obiettivo di perdere peso, ad eccezione del sale che nonostante non contenga carboidrati, va consumato secondo le raccomandazioni per la popolazione generale (84), poiché un suo eccesso può essere dannoso per la salute.

Per ultimo, è fondamentale mantenere un'adeguata idratazione, specialmente perché con la dieta chetogenica si consumano meno vegetali freschi, che sono una fonte significativa di acqua. Di seguito un esempio di schema giornaliero durante la MAD (Figura 5.1.).

| <b>Schema dietetico giornaliero MAD</b>   |
|---|
| <p><b>COLAZIONE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yogurt bianco naturale (senza zuccheri aggiunti e non aromatizzato)<br/><i>Oppure</i> Latte di vacca intero o parzialmente scremato</li> <li>• Frutta secca oleosa (mandorle, noci, nocciole)<br/><i>Oppure</i> affettati / formaggi / uova</li> <li>• Caffè / tè / tisane non zuccherati</li> </ul> <p>Eventualmente può essere aggiunta della frutta assicurandosi di non superare le dosi di carboidrati giornalieri previsti</p>  |
| <p><b>SPUNTINO MATTINA/POMERIGGIO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frutta fresca (secondo le porzioni previste)</li> <li>• Frutta secca oleosa (mandorle, noci, nocciole)<br/><i>Oppure</i> Yogurt bianco naturale</li> </ul>  |
| <p><b>PRANZO/CENA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo piatto (carne, pesce, uova, formaggi)</li> <li>• Verdura cruda o cotta (secondo le porzioni previste)</li> <li>• Condimento a piacere</li> </ul>  |
| <p><b>Indicazioni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per dolcificare bevande e alimenti è possibile utilizzare dolcificanti (es. eritritolo)</li> <li>• Bere abbondante acqua, almeno 1,5-2 litri/die</li> <li>• <i>Condimenti:</i> olio d'Oliva, olio MCT, burro, margarina, aceto di vino e di mele, aceti balsamici (in quantità moderate), e preferire erbe aromatiche e spezie al sale.</li> <li>• <i>Salse:</i> maionese e salsa di pomodoro in quantità moderate. <i>Altre salse:</i> controllare in etichetta il quantitativo di carboidrati o utilizzare la versione “senza zucchero” se disponibile</li> </ul> |

**Figura 5.1. Esempio di schema dietetico giornaliero MAD**

### *Gli alimenti industriali chetogenici*

Durante una dieta chetogenica si potrebbe avvertire un forte desiderio di cibi ricchi di carboidrati. Per gestire questa problematica, negli anni è stata creata una vasta gamma di alimenti confezionati sia dolci che salati ideati per “ingannare” i nostri sensi avendo la percezione di assumere carboidrati senza in realtà farlo effettivamente. Per la creazione di questi alimenti sono stati usati principalmente ingredienti proteici, come le proteine del latte, della soia e del pisello, che hanno proprietà fisico-chimiche in grado di replicare quelle delle farine di cereali, grassi, addensanti, dolcificanti. Inoltre, in molti di questi prodotti è stata aggiunta fibra idrosolubile, sia per scopi tecnici, come il miglioramento della consistenza e della stabilità dell'impasto, sia per fornire all'intestino un importante elemento, la fibra vegetale, che spesso è carente nelle diete chetogeniche.

Grazie alla presenza predominante di proteine e grassi, questi alimenti hanno un notevole potere saziante. Tuttavia, è importante notare che la presenza di fibra fermentabile e polioli in alcuni di questi alimenti potrebbe causare occasionalmente gonfiore addominale, soprattutto se consumati in quantità significative.

In definitiva, questi alimenti possono facilitare i pazienti nel seguire con successo una dieta chetogenica, offrendo una gamma più ampia di opzioni e rendendo meno difficile l'evitare cibi ricchi di carboidrati.





## **CAPITOLO 6: LO STUDIO**

### **6.1 Obiettivo dello studio**

L'obiettivo di questa tesi è quello di valutare l'efficacia della dieta chetogenica, specificamente la MAD (Modified Atkins Diet) nel trattamento di pazienti con cefalea farmaco-resistente, ossia che non trovano beneficio mediante il solo utilizzo di farmaci.

La cefalea è una delle condizioni neurologiche più comuni e disabilitanti, e spesso i trattamenti farmacologici tradizionali attualmente disponibili risultano inefficaci o accompagnati da effetti collaterali indesiderati.

In questo contesto, la dieta chetogenica emerge come un'alternativa non farmacologica promettente, sostenuta da una crescente base di evidenze scientifiche.

Nello specifico questo studio mira ad esaminare i possibili benefici prodotti dall'applicazione della MAD sugli attacchi di cefalea in termini di:

- Riduzione della frequenza;
- Riduzione della durata;
- Riduzione dell'intensità del dolore.

Inoltre, poiché dalla letteratura è emersa la difficoltà di mantenere tale schema dietetico per lunghi periodi (25), si pone come scopo quello di valutare la fattibilità di una transizione da protocollo dietetico MAD a un modello dietetico ipoglicidico (LCD), senza compromettere i benefici terapeutici acquisiti.

Infine, diversi studi hanno evidenziato che una delle principali criticità associate all'adozione del modello di dieta MAD è la sua natura restrittiva, che può rendere difficile il suo mantenimento nel lungo termine. Inoltre, ciò è spesso aggravato dalla comparsa di effetti avversi, che seppur nella maggior parte dei casi siano lievi, possono scoraggiare la prosecuzione del regime dietetico. Pertanto, tra gli obiettivi di questo studio vi è anche quello di valutare se un monitoraggio più intensivo associato ad un intervento educativo dei pazienti possano contribuire a ridurre il tasso di abbandono della dieta, noto come "drop-out".

## 6.2 Materiali e metodi

Lo studio presentato in questa tesi è un'indagine osservazionale retrospettiva. In tale contesto, i dati relativi alla visita iniziale (T0) e ai successivi controlli, sia durante la fase di applicazione del protocollo chetogenico MAD che nella fase di transizione al regime ipoglicidico LCD, sono stati raccolti a posteriori. Specificamente, tali dati erano stati precedentemente archiviati sotto forma di referti su Galileo, il software utilizzato dall'Azienda Ospedale Università di Padova. Successivamente, essi sono stati estratti, analizzati e utilizzati come indicatori di risultato per valutare l'efficacia della dieta chetogenica nel trattamento della cefalea farmaco-resistente.

Il tutto è avvenuto previo firma di un apposito consenso informato da parte del paziente. A partire da gennaio 2021, in momenti diversi, sono stati valutati 48 pazienti con diagnosi di cefalea farmaco-resistente afferiti dalla UOC di Neurologia all'ambulatorio dell'UOC di Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Successivamente alla prima visita, sei di loro decisero di non intraprendere alcun protocollo dietetico, per tanto il campione di studio a cui si fa riferimento è composto da 42 soggetti.

Nello specifico, per ogni paziente si effettuava una valutazione iniziale, al termine della quale, veniva proposto il protocollo dietetico chetogenico MAD. Nei casi in cui si riscontravano delle controindicazioni veniva proposto un protocollo dietetico ipoglicidico (LCD) come possibile terapia nutrizionale.

Successivamente i pazienti venivano sottoposti a controlli periodici programmati dei quali sono stati raccolti i dati per valutare l'efficacia di tale protocollo dietetico e la compliance del paziente ad esso.

Nella selezione del campione non sono state effettuate restrizioni riguardanti sesso, età, peso o stato nutrizionale.

Dopo la valutazione iniziale, per ogni paziente sono stati effettuati controlli a intervalli regolari, nello specifico:

- Dopo un mese;
- Dopo tre mesi;
- Dopo sei mesi;
- Dopo un anno;

Per quanto riguarda il follow-up, il campione è stato diviso in due gruppi di osservazione: “Gruppo Monitoraggio Standard” e “Gruppo Monitoraggio Intensivo”.

Al primo gruppo erano state fornite le indicazioni per l’applicazione del protocollo MAD e poi ogni soggetto è stato valutato ai controlli programmati. Mentre al gruppo monitoraggio intensivo oltre alle indicazioni sulle modalità di attuazione del protocollo chetogenico erano stati forniti ulteriori strumenti:

- Educazione nutrizionale per apprendere la corretta gestione in autonomia della dieta;
- Ricettario chetogenico contenente ricette per semplificare la gestione della dieta e fornire idee per variarla maggiormente.
- Monitoraggio telefonico programmato a cadenze fisse per valutare l’andamento della dieta e risolvere eventuali criticità;
- Possibilità per il paziente di contattare via e-mail il personale sanitario per ricevere assistenza.

La prima visita specialistica ambulatoriale per la prima parte era comune per tutti i pazienti, ed era così strutturata:

- Rilevazione dell’anamnesi fisiologica, in cui venivano raccolti i seguenti dati: età, sesso, condizione di salute generale e patologica e parametri ematochimici;
- Anamnesi relativa alla cefalea, in cui venivano raccolti i seguenti dati: tipologica di cefalea, frequenza mensile degli attacchi, durata di essi in ore, intensità del dolore (NRS 0-10). Inoltre, trattamenti farmacologici per la gestione delle crisi di cefalea (preventivi e dell’attacco acuto)
- Somministrazione del questionario della scala di valutazione della disabilità provocata dall’emicrania (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS) (85) per valutare l’entità della cefalea;
- Valutazione dell’anamnesi alimentare con storia dietetica;
- Rilevazione dei parametri antropometrici (peso, altezza e circonferenza vita) e della pressione sanguigna.

Successivamente, se non si riscontravano controindicazioni all'applicazione del protocollo dietetico, si procedeva come di seguito indicato:

- Spiegazione del protocollo dietetico con consegna di un opuscolo con i dettagli per la sua applicazione (il quale era generico per tutti i pazienti ossia non personalizzato);
- Indicazioni per l'applicazione della dieta (rilevazione della chetonuria con le strisce reattive, modalità di utilizzo dell'olio MCT).

In aggiunta, solamente per il “Gruppo Monitoraggio Intensivo”, veniva implementato un programma di educazione nutrizionale. Questo intervento educativo aveva l'obiettivo di fornire istruzioni più dettagliate ai pazienti su vari aspetti, tra cui:

- Identificazione dei carboidrati e degli alimenti che li contengono;
- Corretta lettura delle etichette nutrizionali degli alimenti per l'identificazione del contenuto di carboidrati;
- Metodologia per determinare la quantità di carboidrati in alimenti non inclusi nella lista dello schema generale fornita, attraverso l'utilizzo delle tabelle nutrizionali CREA (86);
- Esempio di una giornata chetogenica tipo strutturata nei vari pasti;
- Modalità e strategie di gestione degli eventuali eventi avversi che potevano presentarsi.
- A completamento di ciò, veniva loro consegnato un ricettario chetogenico, al fine di fornire idee per rendere più varia la dieta.

In aggiunta al counseling nutrizionale, per questo gruppo di pazienti, erano previsti controlli telefonici periodici programmati per verificare la corretta implementazione della dieta e affrontare eventuali problematiche emerse. Inoltre, veniva fornita loro la possibilità di contattare il personale sanitario via e-mail per richiedere assistenza.

Per quanto riguarda le visite di controllo, queste seguivano tale schema:

- Valutazione dell'efficacia della terapia nutrizionale sulla cefalea, in termini di miglioramento della frequenza, durata e intensità degli attacchi, anche attraverso la somministrazione del questionario MIDAS;
- Esaminazione dei parametri ematochimici.
- Rilevazione della chetonuria (si richiedeva al paziente di misurare la chetonuria ogni 2-3 giorni con le strisce reattive e appuntare i valori per poi riportarli al successivo controllo);
- Valutazione dell'aderenza alla dieta (con storia dietetica o diario alimentare);
- Rilevazione dei parametri antropometrici (peso, altezza e circonferenza vita) e della pressione sanguigna arteriosa;

Infine, si ritiene fondamentale specificare che tale studio non prevede un gruppo di controllo, poiché i risultati si basano sull'analisi dei benefici ottenuti da ogni paziente in seguito all'attuazione della dieta chetogenica. Più precisamente sono stati analizzati i parametri di interesse del singolo paziente ai controlli confrontandoli con quelli rilevati durante la prima visita (T0).

### 6.2.1 I materiali nello specifico

Nella tabella di seguito riportata sono indicati e materiali utilizzati per lo svolgimento di questo studio e definita la loro modalità di utilizzo (*Tabella 6.1.*).

| <b>Materiali</b>                   | <b>Utilizzo</b>  |
|------------------------------------|--|
| Questionario MIDAS                 | Quantificare grado di disabilità causato dagli attacchi di cefalea       |
| Bilancia elettronica con altimetro | Rilevazione peso e altezza   |
| Nastro anelastico                  | Rilevazione circonferenza vita   |
| Sfigmomanometro                    | Rilevazione della pressione arteriosa                                    |
| Referto esami ematochimici         | Rilevazione dei parametri ematochimici                                   |
| Opuscolo del protocollo dietetico  | Fornire indicazioni per l'applicazione della MAD                         |
| Ricettario chetogenico             | Facilitare l'applicazione del protocollo dietetico da parte del paziente |
| Software METADIETA (Meteda ®)      | Calcolo degli introiti alimentari  |
| Strisce reattive                   | Verificare e quantificare la chetosi                                     |
| Database Excel                     | Classificazione dati per lo studio                                       |

*Tabella 6.1. Materiali utilizzati per la realizzazione dello studio e loro modalità di utilizzo.*

### *Rilevazione grado di disabilità causato dagli attacchi di cefalea*

Durante la prima visita si richiedeva di compilare il questionario MIDAS. Si tratta di uno strumento composto da una serie di domande che mirano a quantificare il grado di disabilità causato dagli attacchi di cefalea negli ultimi tre mesi. I diversi studi presenti in letteratura lo descrivono come uno strumento efficace, scientificamente valido, affidabile e coerente con il giudizio dei medici. Per tanto, è stato considerato uno strumento idoneo per questo studio.

Concretamente, il questionario si compone di cinque domande principali che sono rivolte direttamente al paziente e indagano come gli episodi di cefalea abbiano influenzato diverse aree della vita quotidiana negli ultimi tre mesi. Tali aree includono: attività lavorative, accademiche, domestiche, sociali e familiari. Successivamente a queste sono presenti altre due domande (C e D) che devono essere compilate dal medico e riguardano la frequenza (numero di giorni in un periodo di tre mesi) e l'intensità degli episodi di cefalea (su una scala da 0 a 10).

Una volta compilato il questionario, viene calcolato il punteggio finale sommando il numero di giorni indicato in risposta a ciascuna delle domande, questo permetterà di ottenere il grado di disabilità che viene classificato in quattro livelli distinti:

- Da 0 a 5: scarso;
- Da 6 a 10: lieve;
- Da 11 a 20: moderato;
- Maggiore di 21: grave.

Questo questionario è stato utilizzato come strumento di confronto, effettuandolo alla prima visita e alle visite di controllo, per valutare l'effetto della dieta sulla cefalea in particolare sul miglioramento della frequenza, intensità e durata degli attacchi.

### *Rilevazione dei dati antropometrici*

Per la valutazione dei dati antropometrici, quali peso corporeo, statura e circonferenza della vita, veniva impiegata una bilancia elettronica del marchio Seca, dotata di altimetro, unitamente a un nastro metrico anelastico. Le misurazioni sono state condotte seguendo protocolli standardizzati, con i soggetti privi di indumenti, calzature e qualsiasi tipo di accessorio.

Dopo aver effettuato le misurazioni antropometriche, è stato determinato l'Indice di Massa Corporea (BMI) mediante la formula che correla il peso corporeo in chilogrammi con il quadrato dell'altezza in metri, al fine di valutare lo stato nutrizionale del soggetto. Sebbene il BMI sia considerato un indicatore prognostico affidabile per la mortalità e la morbilità in generale, presenta limitazioni nella sua capacità di fornire una stima precisa della composizione corporea, inclusi i parametri come la massa magra, la massa adiposa (FM) e il volume totale di acqua corporea (TBW).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica i valori di BMI nelle seguenti categorie:

- BMI inferiore a  $18,5 \text{ kg/m}^2$  = sottopeso;
- BMI compreso tra  $18,5 \text{ kg/m}^2$  e  $24,9 \text{ kg/m}^2$  = normopeso;
- BMI compreso tra  $25 \text{ kg/m}^2$  e  $29,9 \text{ kg/m}^2$  = sovrappeso;
- BMI maggiore di  $30 \text{ kg/m}^2$  = obeso.

In questo studio, la misurazione della circonferenza vita, invece, fornisce importanti informazioni riguardanti il tessuto adiposo sottocutaneo addominale, rappresentando un parametro clinicamente rilevante per valutare il rischio cardiovascolare e metabolico nel soggetto adulto. Questo parametro offre dati prognostici su mortalità e morbilità che sono complementari e indipendenti rispetto all'Indice di Massa Corporea (BMI). Conforme a quanto definito dell'OMS, la circonferenza vita, si misura posizionando il metro nel punto medio tra l'ultima costola e la cresta iliaca, all'altezza dell'ombelico. Inoltre stabilisce che, una circonferenza vita pari o superiore a 88 cm nelle donne e a 102 cm negli uomini è considerata un indicatore di rischio per le patologie sopra indicate (87).

### *Rilevazione della pressione arteriosa*

La pressione sanguigna arteriosa rappresenta un indicatore clinico di fondamentale importanza nel contesto della salute cardiovascolare, per tanto, l'OMS stabilisce i valori considerati come normali, che sono: 120 mmHg per la componente sistolica e di 80 mmHg per quella diastolica. Al contrario, l'ipertensione si riscontra quando si rilevano valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) maggiori o uguali a 140 mmHg e valori di pressione arteriosa diastolica (PAD) maggiori o uguali a 90 mmHg (88). Per la rilevazione della pressione arteriosa è stato utilizzato uno sfigmomanometro analogico a bracciale che misura la pressione minima (diastolica) e massima (sistolica).

### *Rilevazione dei parametri ematochimici*

Anteriormente alla prima visita e alle visite di controllo venivano rilevati gli esami ematochimici, in particolare sono stati esaminati: Acido Urico, Colesterolo Totale, Colesterolo LDL, Colesterolo HDL, trigliceridi, Glicemia a digiuno, Insulinemia, l'indice HOMA (Homeostasis Modal Assessment), AST (aspartato aminotransferasi) e ALT (alanina aminotransferasi).

### *Applicazione del protocollo MAD*

Il protocollo dietetico proposto in questo studio era la MAD, ossia un trattamento dietetico standardizzato che prevede la libera assunzione di proteine e grassi, indipendentemente dagli individuali fabbisogni del paziente, mentre l'apporto giornaliero di carboidrati non deve superare i 30 grammi. Inoltre, questo quantitativo di carboidrati deve essere suddiviso in 6 porzioni da 5 grammi ciascuna, da distribuire nei vari pasti della giornata facendo attenzione a non sommare più di due porzioni a pasto perché ciò inibisce la chetosi.

Concretamente, si consegnava al paziente un opuscolo con i dettagli per l'applicazione della dieta, in particolare erano indicati gli alimenti che potevano essere assunti in quantità libera:

- Carni freschi, ad esempio: carne di bovino, cavallo, coniglio, maiale, pollo, tacchino...;
- Carni trasformate, ad esempio: bresaola, mortadella, pancetta, prosciutto cotto e crudo, salame, salsiccia, wurstel (non consumare carni impanate o polpette preparate con pangrattato e farine aggiunte);



- Prodotti della pesca freschi o surgelati, ad esempio: acciughe e alici, branzino, cozze, gamberi, merluzzo, nasello, orata, polpo, salmone, sgombro, tonno, trota...;
- Formaggi, ad esempio: brie, caciotta, crescenza, fontina, grana, gorgonzola, mozzarella, stracchino...;
- Uova, comprese frittate;
- Olio, burro, mascarpone, panna, succo di limone, avocado, nocciole, noci, pinoli, mandorle;
- Prodotti industriali destinati a diete chetogeniche;
- Edulcorare con eritritolo, stevia, acesulfame K, ciclamati, saccarina, aspartame.

Invece, per quanto riguarda i carboidrati (cereali e tuberi, legumi, latte e derivati, dolci, frutta e verdura) era presente una lista con le quantità di alimento che contengono 5 grammi di carboidrati.

Essendo limitata la quantità di verdura, frutta, cereali e legumi, tale dieta potrebbe non garantire una copertura del fabbisogno di micronutrienti e di fibra, rendendo utile l'integrazione con multivitaminici (senza zuccheri) e fibra.

In aggiunta, per tutti i pazienti era prevista l'assunzione di 30 ml/die di olio MCT, poiché favorisce la produzione di corpi chetonici.

Ai pazienti che non riuscivano a sostenere un regime rigido come la MAD o che presentano delle condizioni per le quali non era possibile iniziare questo trattamento dietetico, veniva proposta la LCD. Si tratta di un piano alimentare personalizzato in base al fabbisogno energetico, glucidico, proteico e lipidico. È dunque una dieta più varia ed equilibrata rispetto al regime chetogenico, che si rifà al classico modello della dieta Mediterranea, con una maggiore disponibilità nella scelta degli alimenti. Infatti, a differenza della KD, permette l'assunzione di moderate quantità di pasta, pane, cereali da colazione, cereali in chicco, patate, polenta, legumi e frutta.

In questo studio, la LCD veniva considerata tale quando forniva meno di 130 g di carboidrati, tra semplici e complessi.

### *Facilitare l'applicazione del protocollo dietetico da parte del paziente*

Per facilitare la gestione in autonomia della dieta e aumentare la compliance, venivano attuate alcune strategie implementate solo nel Gruppo Monitoraggio Intensivo (n=20).

Tra queste, veniva fornita l'indicazione per l'utilizzo delle tabelle del CREA (86) per conoscere il quantitativo di carboidrati presenti in alimenti non inclusi nella lista consegnata al paziente. Inoltre, sono stati istruiti i pazienti sull'identificazione dei carboidrati e sulla corretta lettura delle etichette per riconoscere il quantitativo di carboidrati presenti negli alimenti da loro consumati. In aggiunta a ciò, veniva fornito un esempio su come strutturare l'alimentazione nei vari pasti della giornata.

Infine, è stato consegnato un ricettario chetogenico contenente alcune ricette pratiche e gustose con i relativi ingredienti e procedimento, accompagnati dal quantitativo di carboidrati presenti in una porzione, il quale non superava mai i 5 grammi.

### *Calcolo degli apporti alimentari*

Le anamnesi alimentari dei soggetti sono state raccolte alla prima visita e a tutti i controlli attraverso la storia dietetica. Nonostante ciò, sono state analizzate solo quelle al T0, ossia prima dell'inizio della MAD, quelle ad un mese dall'inizio della dieta MAD e quelle al primo controllo dopo eventuale transizione a LCD.

Lo scopo era quello di confrontare le abitudini alimentari precedenti con quelle acquisite a seguito della somministrazione della MAD o LCD per valutare le diverse composizioni dietetiche in termini di macronutrienti e l'introito di energia tra diversi modelli alimentari. Inoltre, l'anamnesi alimentare era utilizzata come strumento per valutare l'aderenza alla dieta, attraverso il calcolo della quantità di carboidrati assunti e del rapporto chetogenico. Per il calcolo delle anamnesi alimentari è stato utilizzato il software METADIETA (Meteda®). Per il calcolo del rapporto chetogenico classico è stata utilizzata la seguente formula:  $\text{Lipidi}/(\text{proteine}+\text{carboidrati})$ , mentre la formula di Withrow per il calcolo del rapporto chetogenico è la seguente:  $(0,9L + 0,46P) / (C + 0,58P + 0,1L)$ .

### *Verificare e quantificare la chetosi*

Per verificare lo stato di chetosi indotto dalla dieta, è stato indicato ai pazienti di misurare la chetonuria, ossia la presenza di corpi chetonici nelle urine. Tale parametro è stato determinato dal soggetto con l'utilizzo delle strisce reattive per i chetoni a partire da qualche giorno dopo l'inizio della dietoterapia e poi ad intervalli di 2-3 giorni inizialmente e successivamente più dilazionati per accertare il mantenimento dello stato di chetosi.

Per quanto riguarda l'esecuzione, è sufficiente urinare direttamente sopra la parte reattiva o immergerla nell'urina. Il test si basa su una reazione chimica in cui l'acetone (AcAc) reagisce con il nitroprusside di sodio provocando un cambiamento nel colore della striscia reattiva. È importante notare che questo test è semi-quantitativo, il che significa che non misura con precisione la quantità esatta di chetoni presenti nel campione di urine. Inoltre, il test non è in grado di rilevare la presenza di beta-idrossibutirrato (BHB) e acetone nelle urine (32).

Per interpretare i risultati, è possibile confrontare il colore della reazione con la scala cromatica fornita sulla confezione. Si fa notare che ogni marchio di strisce reattive può avere una diversa classificazione dei risultati, ma in generale i valori corrispondenti al livello di chetosi sono i seguenti:

- 5 mg/dl: tracce
- 5-15 mg/dl: chetonuria lieve
- 15-40 mg/dl: chetonuria moderata
- > 40 mg/dl: chetonuria elevata

### *Raccolta dei dati per lo studio*

Per l'analisi dei dati, sono stati accuratamente esaminati i referti archiviati e sono state estratte le informazioni pertinenti in modo anonimo. Successivamente, tali dati sono stati sistematicamente organizzati e catalogati utilizzando il software Microsoft Excel. Questo processo ha comportato la creazione di un database anonimizzato strutturato in cui ogni soggetto e relativo controllo erano chiaramente identificati. Tale organizzazione dei dati ha permesso di facilitare l'analisi comparativa e longitudinale delle variabili di interesse clinico.

### *Analisi dei dati*

I dati sono stati inizialmente ricavati dai referti clinici redatti durante le visite dei pazienti coinvolti nello studio. Questi documenti hanno fornito le informazioni primarie per la valutazione delle variabili di interesse.

I dati raccolti sono stati poi inseriti in un database anonimo predisposto su Excel. Al fine di garantire la privacy dei partecipanti, ogni individuo è stato identificato mediante un codice numerico univoco.

Nello specifico ogni riga del database corrispondeva a un paziente, mentre le colonne erano assegnate a specifiche variabili, raggruppate secondo i diversi controlli effettuati. Successivamente questi dati sono stati organizzati in fogli distinti in base a ciascuna variabile di interesse. Per ogni variabile, i dati rilevati ai vari controlli sono stati confrontati con i valori rilevati al tempo zero. È importante precisare che il valore medio di un parametro al T0 si è modificato per ogni controllo poiché esso è stato di volta in volta determinato includendo solo i dati dei pazienti presenti al controllo di interesse. Questo ha garantito che ogni analisi comparativa fosse effettuata su un campione coerente e omogeneo, consentendo una valutazione accurata dell'evoluzione delle variabili nel tempo.

Per l'analisi statistica dei dati, sono stati impiegati test t per dati appaiati, con varianze assunte disuguali. Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato indicativo di una differenza statisticamente significativa. Inoltre, per determinare l'esistenza di differenze significative nel numero di pazienti che avevano optato per non seguire alcun protocollo dietetico tra il gruppo di monitoraggio Standard e quello Intensivo, è stato utilizzato il test esatto di Fisher.

# CAPITOLO 7: I RISULTATI

## 7.1. Descrizione del campione

Nello studio sono stati valutati in totale 48 pazienti. Dopo la prima visita, sei individui hanno optato per non aderire a nessun protocollo dietetico proposto. Pertanto, questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi, riducendo il campione di studio a 42 individui.

All'interno di questo gruppo, 38 pazienti hanno iniziato il protocollo dietetico MAD, mentre i restanti 4 hanno optato per il protocollo LCD. In corso di MAD, quattro pazienti hanno effettuato una transizione a protocollo dietetico ipoglicidico (Figura 7.1.).

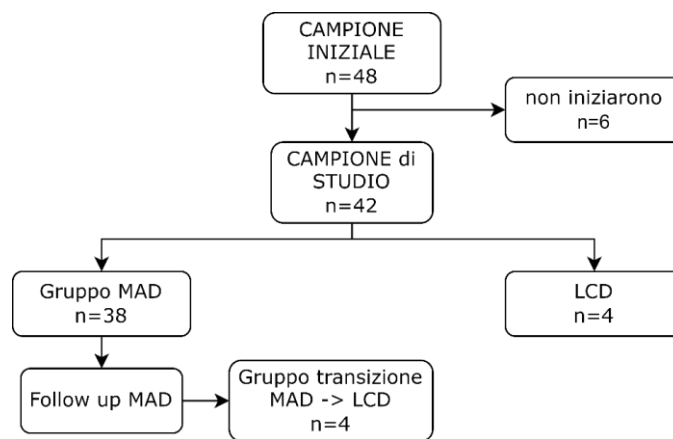


Figura 7.1. Diagramma di flusso della distribuzione del campione nello studio

Il campione iniziale è stato diviso in due gruppi di osservazione in base al tipo di monitoraggio a cui erano stati sottoposti i pazienti (Figura 7.2.).

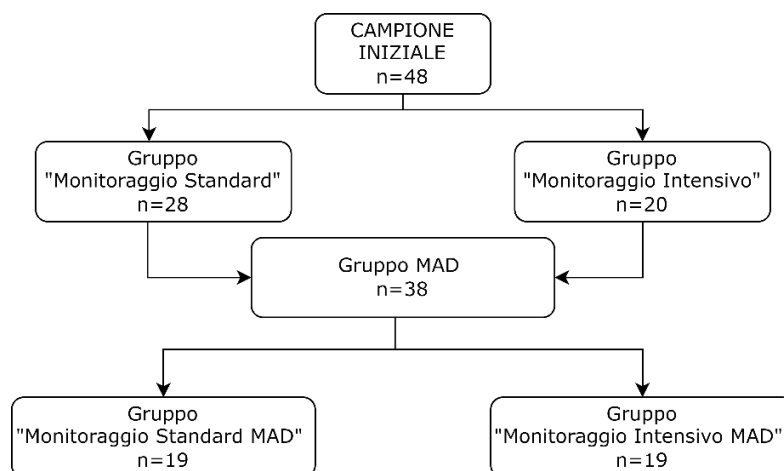
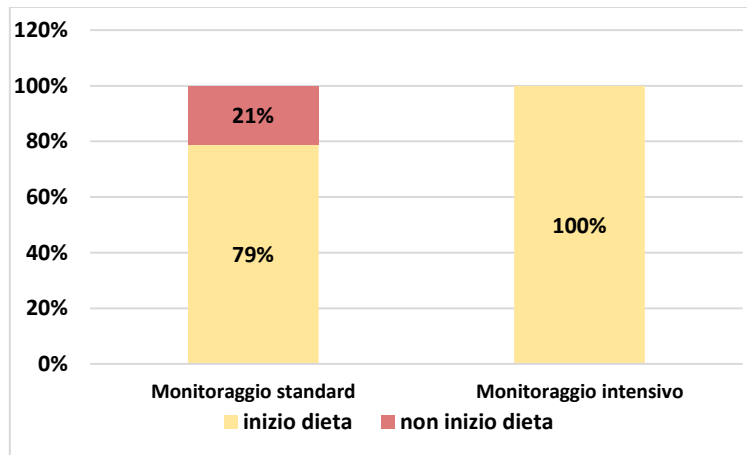


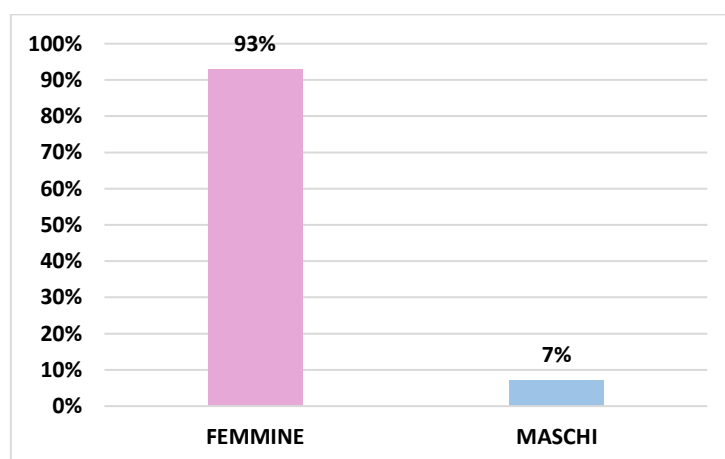
Figura 7.2. Ripartizione dei soggetti in base alla tipologia di monitoraggio

Dall'analisi dei dati è emerso che nel gruppo "Monitoraggio Standard", 6 pazienti decisero di non iniziare la dieta mentre nel gruppo "Monitoraggio Intensivo" tutti i pazienti decisero di iniziare la dieta. Per valutare se vi fosse una differenza significativa tra i due gruppi, è stato effettuato il test di Fisher, il quale ha indicato che la differenza nel numero di soggetti che hanno deciso di non intraprendere la dieta è statisticamente significativa ( $p=0,03$ ) (Grafico 7.1.).



**Grafico 7.1. Confronto del numero di pazienti che non hanno iniziato la dieta nel gruppo Monitoraggio Standard e Monitoraggio Intensivo**

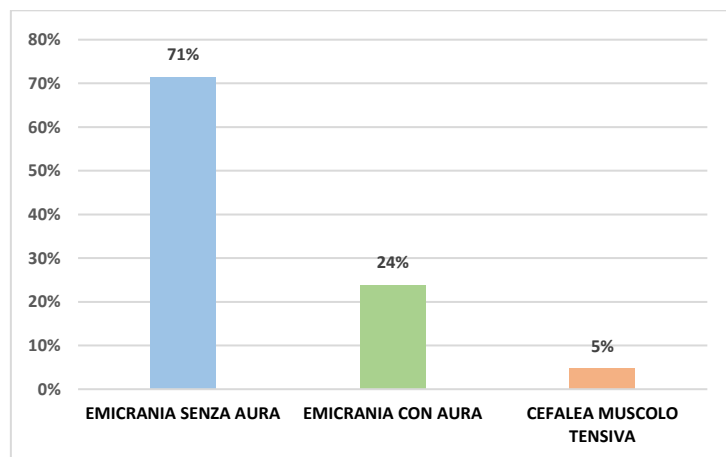
Il campione di studio di 42 soggetti, esclusi i sei soggetti che decisero di non iniziare alcun protocollo dietetico era composto da 39 soggetti di sesso femminile (93%) e 3 di sesso maschile (7%) (Grafico 7.2.).



**Grafico 7.2. Ripartizione del campione di studio (n=42) in base al sesso**

L'età media del campione iniziale era di  $46 \pm 11,83$  anni, con un'età minima di 18 anni e un'età massima di 64 anni.

Tutti i pazienti inclusi nello studio erano affetti da cefalea farmaco-resistente. Per quanto riguarda la tipologia della cefalea, 30 soggetti presentavano emicrania senza aura, 10 emicrania con aura e 2 cefalea muscolo tensiva (*Grafico 7.3.*).



*Grafico 7.3. Ripartizione del campione di studio (n=42) base alla tipologia di cefalea*

Al fine di valutare l'efficacia della dieta chetogenica nel trattamento della cefalea farmaco-resistente, il campione è stato suddiviso in due gruppi:

- Gruppo MAD (n=38)
- Gruppo transizione da MAD a LCD (n=4)

## **7.2 Gruppo MAD**

Il gruppo MAD ha seguito un protocollo dietetico chetogenico, nello specifico la Dieta Atkins Modificata. Il campione iniziale di questo sottogruppo era composto da 38 soggetti.

Sono stati raccolti i dati rilevati durante la prima visita (T0) e sono stati descritti nelle tabelle seguenti al fine di caratterizzare il campione iniziale, nello specifico: i dati generali, i dati antropometrici, le caratteristiche della cefalea e i farmaci assunti per la gestione di essa, inoltre, la pressione arteriosa e i parametri ematochimici che devono necessariamente essere monitorati durante un regime chetogenico (*Tabella 7.1. e Tabella 7.2.*)

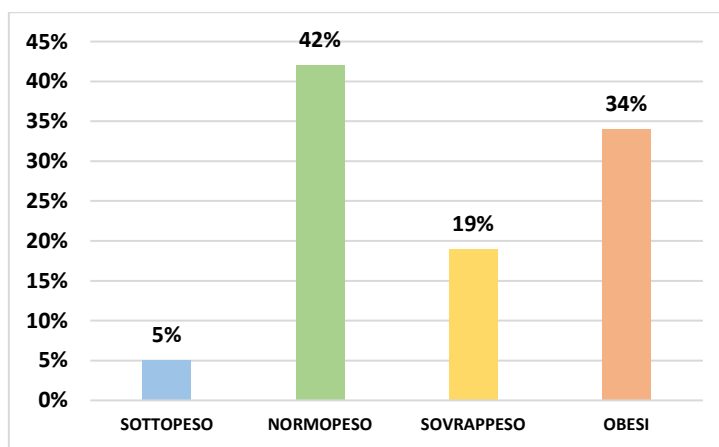
|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>ETÀ</b>             | 44 ±11,73 anni (range 18-64 anni)  |
| <b>SESSO</b>           | 35 femmine<br>3 maschi   |
| <b>TIPO DI CEFALEA</b> | Emicrania senza aura n=27<br>Emicrania con aura n=9<br>Cefalea muscolo tensiva n=2 |

**Tabella 7.1. Dati generali del gruppo MAD iniziale (n=38)**

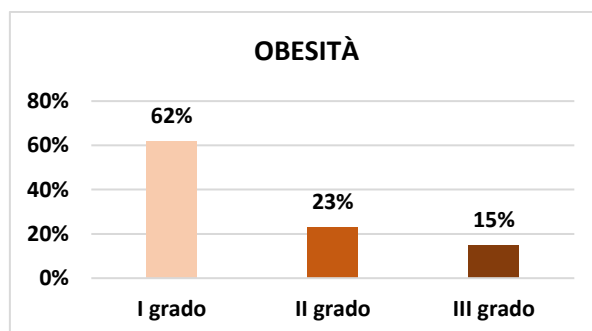
|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Peso</b>               | 72,96 ±17,86 Kg                                    |
| <b>BMI</b>                | 27,39 ± 6,45 Kg/m <sup>2</sup>                     |
| <b>Circonferenza vita</b> | 88,5 ± 19,08 cm (femmine)<br>112 ± 5,66cm (maschi) |

**Tabella 7.2. Dati antropometrici del gruppo iniziale MAD (n=38)**

Dall'analisi dei dati relativi al BMI, è stato osservato che 16 soggetti (42%) erano normopeso, mentre 20 soggetti (53%) presentavano eccesso ponderale: 7 soggetti (19%) erano sovrappeso e 13 (34%) obesi (*Grafico 7.4.*). Inoltre, il campione è stato classificato in base al grado di obesità (*Grafico 7.5.*).



**Grafico 7.4. Ripartizione in base al BMI del gruppo iniziale MAD (n=38)**



**Grafico 7.5. Ripartizione in base al grado di obesità del gruppo iniziale MAD (n=38)**



Nel campione MAD T0, si è osservato che la circonferenza vita media delle donne si collocava esattamente al limite di riferimento stabilito dall'OMS. Invece, per quanto riguarda gli uomini, la circonferenza vita media superava nettamente il valore di soglia indicato dall'OMS (*Tabella 7.3.*).

| <b>Circonferenza vita</b>              | <b>Femmine</b>                    | <b>Maschi</b>                    |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| <b>MEDIA</b>                           | 88,5 cm ± 19,08 (range 60-137 cm) | 112 cm ± 5,66 (range 104-116 cm) |
| <b>&lt; 88 (donne)/102 (uomini) cm</b> | 18 soggetti (51,5%)               | 0 soggetti (0%)                  |
| <b>≥ 88 (donne)/102 (uomini) cm</b>    | 17 soggetti (49,5%)               | 3 soggetti (100%)                |

*Tabella 1.3. Ripartizione del campione in base alla circonferenza vita*

Nel campione analizzato, si è osservato che la pressione sanguigna arteriosa rilevata si situava leggermente al di sopra dei valori di riferimento stabiliti dall'OMS. Tuttavia, tale elevazione non era sufficientemente marcata da soddisfare i criteri diagnostici per l'ipertensione arteriosa (*Tabella 7.4.*).

| <b>Pressione arteriosa</b> | <b>PAS</b>          | <b>PAD</b>        |
|----------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Campione T0 (n=38)</b>  | 122,84 ± 13,81 mmHg | 82,30 ± 9,97 mmHg |

*Tabella 7.4. Pressione arteriosa media nel gruppo iniziale MAD (n=38).*

I pazienti riferivano una media di  $12,49 \pm 9,5$  attacchi al mese, più precisamente 23 pazienti (60%) dichiaravano di soffrire di meno di 15 episodi al mese e 15 di loro (40%) riportavano almeno da 15 a più attacchi mensili.

La durata degli attacchi risultava mediamente di  $18,7 \pm 14,6$  ore, alcuni pazienti riferivano attacchi di poche ore mentre altri una durata pari anche a più giorni.

Infine, analizzando l'intensità del dolore degli attacchi la maggior parte dei soggetti valutava il dolore con un valore maggiore o uguale a 7, mentre solo due soggetti riportavano un'intensità minore (*Tabella 7.5.*).

Per quanto riguarda i farmaci, mediamente il campione utilizzava  $17,2 \pm 17,1$  farmaci mensili per l'attacco acuto. Nello specifico 14 pazienti assumevano meno di 10 farmaci per l'attacco acuto al mese mentre 24 pazienti ne consumavano più di 10.

Per quanto riguarda i farmaci preventivi, solo 4 pazienti non ne facevano uso, mentre la maggior parte, ossia 30 pazienti ne assumevano solo una tipologia, i restanti soggetti dichiaravano l'utilizzo da 2 a 3 tipologie (*Tabella 7.6.*).

| <b>Caratteristiche della Cefalea</b> | <b>Frequenza</b><br>(Episodi/mese) | <b>Durata</b><br>(Ore) | <b>Intensità</b><br>(0-10 NRS) | <b>Questionario</b><br><b>MIDAS</b> |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Campione T0 (n=38)</b>            | 12,49 ± 9,5                        | 18,7 ± 14,6            | 8,2 ± 1,8                      | 85,8 ± 53,5                         |

*Tabella 7.5. Caratteristiche della cefalea nel gruppo iniziale MAD (n=38)*

| <b>Farmaci</b>            | <b>Attacco acuto</b><br>Numero/mese | <b>Preventivi</b><br>Numero |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Campione T0 (n=38)</b> | 17,2 ± 17,1                         | 1 ± 0,4                     |

*Tabella 7.6. Assunzione di farmaci nel gruppo iniziale MAD (n=38)*

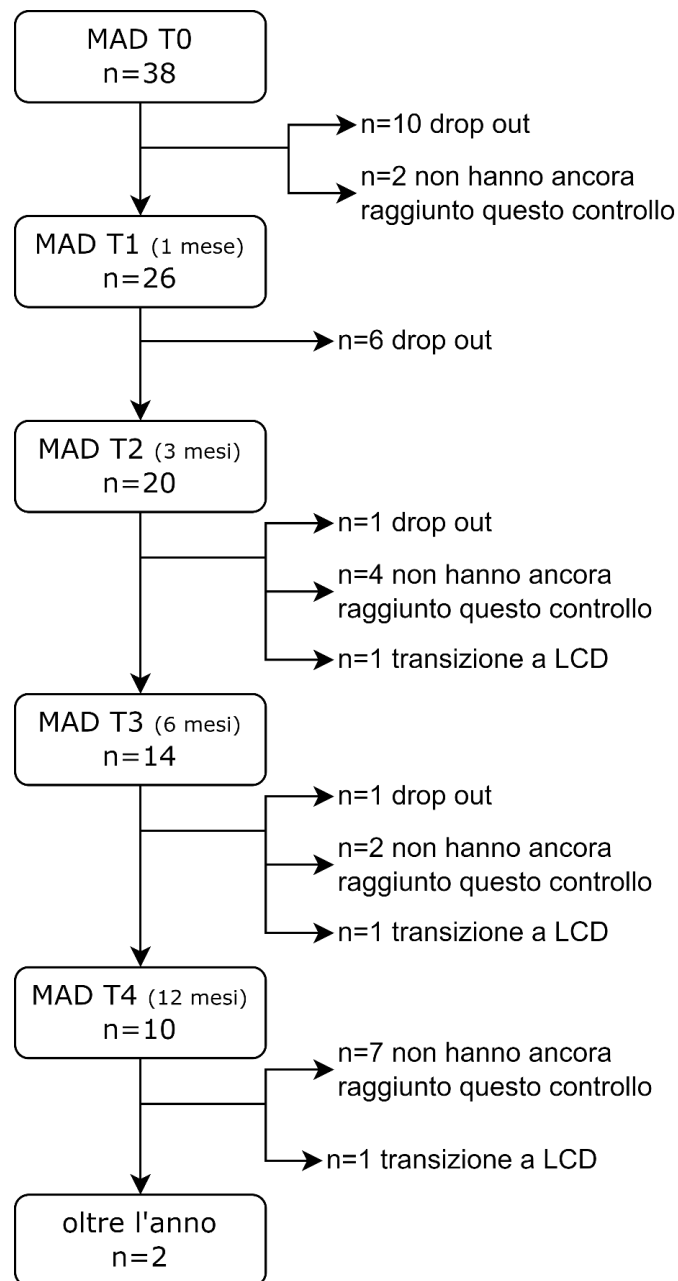
Nell'analisi preliminare dei dati raccolti al tempo T0 per quanto riguarda i parametri ematochimici, è emerso un quadro clinico sostanzialmente conforme ai parametri di normalità per la maggior parte delle variabili considerate (Tabella 7.7.).

Tuttavia, il profilo lipidico presentava due alterazioni rispetto ai parametri di riferimento: i livelli di Colesterolo HDL risultavano leggermente inferiori alla soglia ritenuta normale, mentre i livelli di Colesterolo LDL superavano il limite superiore del range di normalità.

| <b>Parametri ematochimici</b>     | <b>Valori normali</b> | <b>Campione iniziale T0</b> |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Acido Urico (mg/dl)</b>        | 2,4 – 7,0             | 4,92 ± 1,0                  |
| <b>Profilo lipidico</b>           |                       |                             |
| <b>Colesterolo Totale (mg/dl)</b> | < 200                 | 197,40 ± 37,09              |
| <b>HDL (mg/dl)</b>                | > 60                  | 57,31 ± 11,19               |
| <b>LDL (mg/dl)</b>                | < 100                 | 117,46 ± 27,33              |
| <b>Trigliceridi (mg/dl)</b>       | < 150                 | 99,91 ± 43,42               |
| <b>Profilo Glucidico</b>          |                       |                             |
| <b>Glicemia (mg/dl)</b>           | < 100                 | 88,27 ± 9,96                |
| <b>Insulina (mU/L)</b>            | 2 – 25                | 11,12 ± 6,81                |
| <b>Indice HOMA</b>                | < 2,5                 | 2,36 ± 2,01                 |
| <b>Funzionalità epatica</b>       |                       |                             |
| <b>AST (U/L)</b>                  | 10 – 40               | 24,56 ± 5,95                |
| <b>ALT (U/L)</b>                  | 7 – 56                | 22,04                       |

*Tabella 7.7. Parametri ematochimici nel gruppo iniziale MAD (n=38)*

Il numero dei soggetti che si sono sottoposti ai controlli dopo la prima visita è rappresentato nella Figura 3. Dall'analisi dei dati è emerso che 18 pazienti abbandonarono la dieta in un periodo variabile da uno a sei mesi dopo averla iniziata (Figura 7.3.).



**Figura 7.3. Diagramma riassuntivo della numerosità del campione ai controlli**

## 7.2.1 Abbandono del protocollo dietetico MAD

Sono state individuate le cause di drop out, considerando tutti i soggetti che hanno abbandonato il protocollo dietetico (n=18) (Tabella 7.8.).

| Cause di Drop out                                   | N pazienti |
|---|------------|
| Ridotta compliance                                  | n=11 (61%) |
| Scarsa efficacia                                    | n=6 (33%)  |
| Benefici su cefalea con altra alternativa a farmaci | n=1 (6%)   |

*Tabella 7.8. Cause di drop out del gruppo MAD ai vari controlli*

Con lo scopo di analizzare se un monitoraggio più intensivo potesse influenzare la compliance dei pazienti al regime dietetico, è stata analizzata l'incidenza dei drop out tra "Monitoraggio Standard" e "Monitoraggio Intensivo" nel gruppo MAD, per esaminare se emergesse una differenza significativa (Tabella 7.9 e Grafico 7.6.).

Durante l'intero periodo di osservazione, che si è articolato fino al T4, sono stati registrati 13 drop out tra i pazienti seguiti con "Monitoraggio Standard" e 5 drop out totali in quelli seguiti con "Monitoraggio Intensivo".

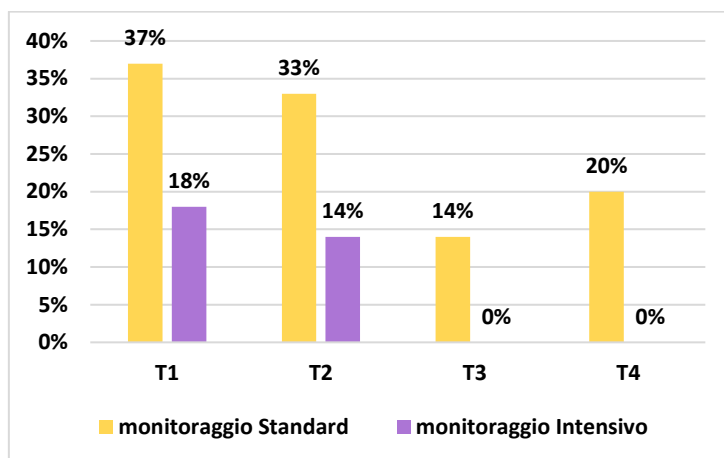
Si ritiene necessario sottolineare che la numerosità del campione si è modificata nel corso del tempo, questo perché alcuni pazienti al momento dell'analisi dei dati non avevano ancora raggiunto un determinato controllo e altri erano passati a una dieta ipoglicidica. Per semplificare la comprensione dell'analisi del numero di drop out tra i due gruppi sottoposti a diverso monitoraggio è stata elaborata la tabella sottostante.

La colonna "N" indica la numerosità che il campione avrebbe dovuto avere nel rispettivo controllo, escludendo i pazienti che non avevano ancora raggiunto quel controllo e quelli che erano passati a dieta ipoglicidica. La colonna "Drop out" mostra il numero di pazienti che hanno abbandonato il protocollo dietetico, infine, la colonna "R" rappresenta il numero effettivo di pazienti valutati a quel controllo (N – drop out).

|           | Monitoraggio Standard |          |     |    | Monitoraggio Intensivo |          |     |    |
|-----------|-----------------------|----------|-----|----|------------------------|----------|-----|----|
|           | N                     | Drop out |     | R  | N                      | Drop out |     | R  |
| <b>T1</b> | 19                    | 7        | 37% | 12 | 17                     | 3        | 18% | 14 |
| <b>T2</b> | 12                    | 4        | 33% | 8  | 14                     | 2        | 14% | 12 |
| <b>T3</b> | 7                     | 1        | 14% | 6  | 8                      | 0        | 0%  | 8  |
| <b>T4</b> | 5                     | 1        | 20% | 4  | 6                      | 0        | 0%  | 6  |

*Tabella 7.9. Confronto del numero di drop out ai controlli in base al tipo di monitoraggio*

## 7.2.2 Analisi dei dati ai controlli durante la MAD



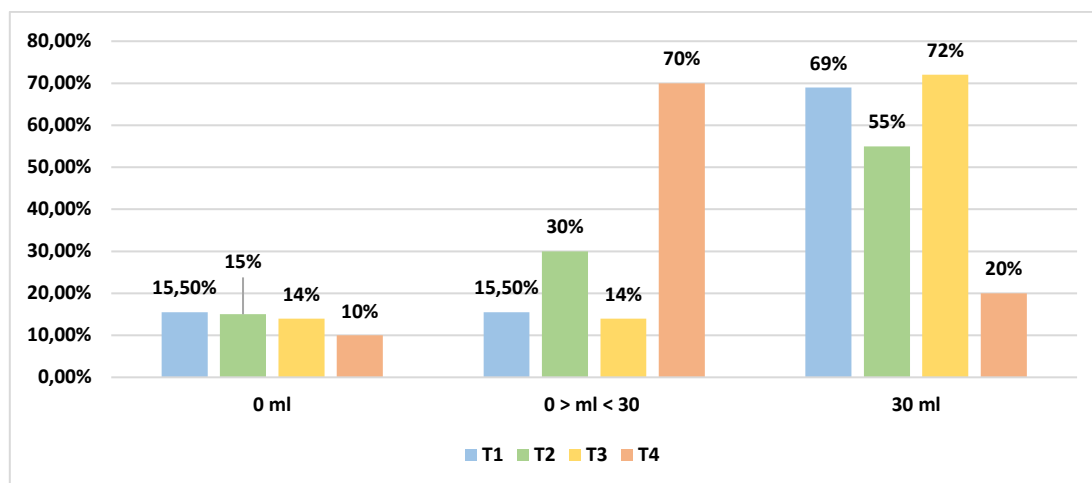
*Grafico 7.6. Confronto percentuale dei drop out ai controlli in base al tipo di monitoraggio*

Durante la prima visita si suggeriva ai pazienti di integrare la dieta con 30 ml al giorno di olio MCT, poiché le evidenze scientifiche e cliniche dimostrano che l'assunzione di acidi grassi a media catena favoriscano la chetosi. Per tanto, è stata analizzata la quantità di olio MCT consumato giornalmente dai pazienti.

Si è osservato che la maggior parte dei pazienti nei primi 3 controlli assumeva 30 ml di olio MCT al giorno, mentre nell'ultimo controllo il numero di pazienti con questa abitudine si era fortemente ridotto. Ma analizzando i dati più nel dettaglio, è emerso che la maggior parte del campione al T4 assumeva 25 ml di olio; quindi, aveva ridotto solo di 5 ml la quota consigliata (*Tabella 7.10 e Grafico 7.7*).

|                           | 0 ml |       | 0 > ml < 30 |       | 30 ml |     |
|---------------------------|------|-------|-------------|-------|-------|-----|
| <b>Campione T1 (n=26)</b> | 4    | 15,5% | 4           | 15,5% | 18    | 69% |
| <b>Campione T2 (n=20)</b> | 3    | 15%   | 6           | 30%   | 11    | 55% |
| <b>Campione T3 (n=14)</b> | 2    | 14%   | 2           | 14%   | 10    | 72% |
| <b>Campione T4 (n=10)</b> | 1    | 10%   | 7           | 70%   | 2     | 20% |

*Tabella 7.10. Confronto della quantità di olio MCT assunta ai vari controlli*

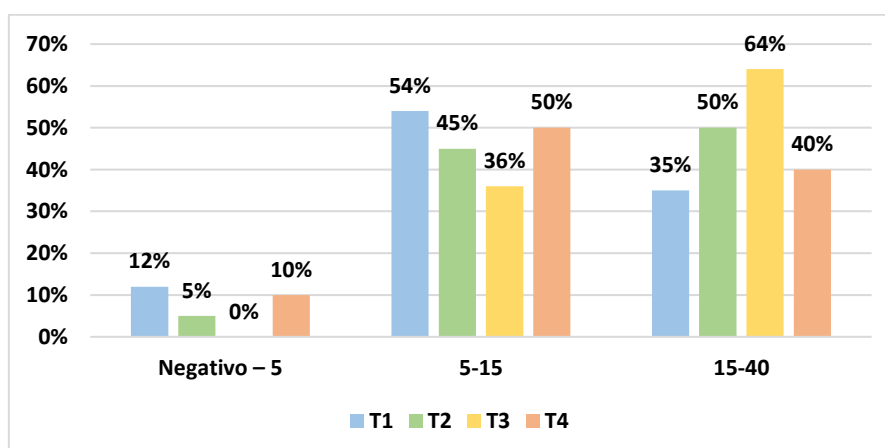


*Grafico 7.7. Confronto della quantità di olio MCT assunta ai vari controlli*

Dall'analisi dei dati relativi alla chetonuria, ai vari controlli è emerso un incremento progressivo nel numero di pazienti che manifestavano livelli elevati di chetosi, accompagnato da una diminuzione corrispondente del numero di pazienti con livelli di chetonuria negativi o presenti solo in tracce. Tuttavia, è stato osservato che nell'ultimo controllo vi è stata una leggera riduzione del numero di pazienti che riportavano livelli elevati di chetonuria (Tabella 7.11. e Grafico 7.8.).

|                           | Negativo – 5 |     | 5-15 |     | 15-40 |     |
|---------------------------|--------------|-----|------|-----|-------|-----|
| <b>Campione T1 (n=26)</b> | 3            | 12% | 14   | 54% | 9     | 35% |
| <b>Campione T2 (n=20)</b> | 1            | 5%  | 9    | 45% | 10    | 50% |
| <b>Campione T3 (n=14)</b> | 0            | 0%  | 5    | 36% | 9     | 64% |
| <b>Campione T4 (n=10)</b> | 1            | 10% | 5    | 50% | 4     | 40% |

*Tabella 7.11. Valori di chetonuria riportati ai vari controlli*



*Grafico 7.8. Valori di chetonuria riportati ai vari controlli*

Sono stati confrontati i valori medi dei parametri di interesse rilevati al (T0) con quelli ai controlli (TX). Si fa notare che il valore al T0 include solo i soggetti che poi sono stati valutati al controllo di interesse, per tale motivo il valore medio del T0 si modifica per ogni riga corrispondente al controllo di riferimento.

Per quanto riguarda il peso, è stato osservato un trend di calo ponderale non significativo, particolarmente evidente durante i primi tre mesi di adesione al protocollo MAD. In termini quantitativi, la riduzione di peso media è stata di 2,57 Kg  $\pm$  1,88 al primo controllo, rispetto al valore rilevato durante il controllo iniziale (T0), con una diminuzione totale di 5,04 Kg  $\pm$  2,28 nel corso dei primi tre mesi. Dopo questo periodo iniziale, la perdita di peso ha mostrato una stabilizzazione: i pazienti, nella maggior parte dei casi, hanno mantenuto il calo ponderale conseguito durante la fase iniziale del protocollo dietetico (*Tabella 7.12*).

| Peso (Kg)                 | T0                | TX                | Delta           |    |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----|
| <b>Campione T1 (n=26)</b> | 72,77 $\pm$ 15,56 | 70,20 $\pm$ 15,73 | 2,57 $\pm$ 1,88 | ns |
| <b>Campione T2 (n=20)</b> | 71,83 $\pm$ 13,73 | 66,79 $\pm$ 14,01 | 5,04 $\pm$ 2,28 | ns |
| <b>Campione T3 (n=14)</b> | 70,50 $\pm$ 14,00 | 65,63 $\pm$ 14,33 | 4,86 $\pm$ 3,34 | ns |
| <b>Campione T4 (n=10)</b> | 68,93 $\pm$ 14,05 | 64,56 $\pm$ 16,13 | 4,37 $\pm$ 2,84 | ns |

*Tabella 7.12. Confronto del peso dei pazienti al T0 e ai controlli.*

Al T0 il valore medio del BMI indicava una condizione di sovrappeso (27,33  $\pm$  5,90 kg/m<sup>2</sup>). Si è osservata una riduzione progressiva di tale indice sebbene non significativa. Al terzo controllo (T3) è rientrato, seppur ai limiti superiori, nell'intervallo di normopeso, con un valore di 24,62  $\pm$  5,59 kg/m<sup>2</sup>. A dodici mesi (T4), si è evidenziata un'ulteriore moderata diminuzione del BMI. Concludendo, emerge che il BMI complessivamente presenta una riduzione sebbene non statisticamente significativa (*Tabella 7.13.*).

| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | T0               | TX               | Delta           |    |
|---------------------------|------------------|------------------|-----------------|----|
| <b>Campione T1 (n=26)</b> | 27,33 $\pm$ 5,90 | 26,37 $\pm$ 6,00 | 0,96 $\pm$ 0,71 | ns |
| <b>Campione T2 (n=20)</b> | 26,94 $\pm$ 5,24 | 25,03 $\pm$ 5,22 | 1,91 $\pm$ 0,96 | ns |
| <b>Campione T3 (n=14)</b> | 26,48 $\pm$ 5,60 | 24,62 $\pm$ 5,59 | 1,85 $\pm$ 1,44 | ns |
| <b>Campione T4 (n=10)</b> | 25,98 $\pm$ 6,26 | 24,39 $\pm$ 7,01 | 1,64 $\pm$ 1,1  | ns |

*Tabella 7.13. Confronto del BMI al T0 e ai controlli*

Un altro parametro antropometrico che è stato monitorato nel corso dei vari controlli è la circonferenza vita. Per l'analisi dei dati relativi ad essa la popolazione del campione è stata suddivisa in due gruppi: femmine e maschi. Si fa notare che il soggetto di sesso maschile era solo uno, per tanto nella tabella sotto riportata sono descritti i valori solamente del campione di sesso femminile. Poiché il valore medio della circonferenza vita al T0 si era ridotto con il ridursi del numero di soggetti inclusi, assume significato più preciso focalizzarsi sul delta della circonferenza vita che è aumentato progressivamente fino al secondo controllo (T2), per poi stabilizzarsi, pur mantenendo il calo ottenuto fino al T4. Già nel primo mese di adesione al protocollo dietetico, si è osservata una riduzione di  $2,4 \pm 2,60$  cm in media, scendendo al di sotto del valore di riferimento di 88 cm stabilito dall'OMS come indicatore di rischio cardiovascolare e metabolico (87). Nei primi 3 mesi invece si è osservato un calo complessivo di  $3,71 \pm 3,93$  cm. Per quanto riguarda il soggetto di sesso maschile, inizialmente presentava una circonferenza di 116 cm, ben al disopra del limite indicato dall'OMS. Durante tutti i controlli la misura della sua circonferenza vita è scesa progressivamente, più in dettaglio: al T1 si è registrato un valore di 115 cm, al secondo controllo (T2) non era variata e al controllo a sei mesi (T3) si era ridotta a 113 cm ossia di 3 cm complessivi. Tale variazione totale è sovrapponibile al delta della circonferenza vita medio osservato nel campione di sesso femminile (*Tabella 7.14.*).

| Circonferenza vita (cm)   | T0            | TX            | Delta       |    |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------|----|
| <b>Campione T1 (n=26)</b> | 88,62 ± 17,76 | 86,22 ± 18,18 | 2,4 ± 2,60  | ns |
| <b>Campione T2 (n=20)</b> | 87,26 ± 14,70 | 83,55 ± 15,13 | 3,71 ± 3,93 | ns |
| <b>Campione T3 (n=14)</b> | 83,46 ± 15,95 | 79,84 ± 15,13 | 3,62 ± 3,28 | ns |
| <b>Campione T4 (n=10)</b> | 82,90 ± 16,93 | 79,15 ± 15,06 | 3,75 ± 4,08 | ns |

***Tabella 7.14. Confronto della circonferenza vita al T0 e ai controlli***

Per quanto riguarda l'analisi dei dati relativi alla pressione arteriosa emerge una riduzione significativa ( $p=0,04$ ) della PAS (pressione arteriosa sistolica) dopo il primo mese di MAD, a tale controllo anche la PAD (pressione arteriosa diastolica) si era ridotta sebbene non in modo significativo. Allo stesso modo al secondo controllo (T2) la PAS si è ridotta in modo significativo ( $p=0,03$ ) rispetto al T0 e anche la PAD si è ridotta ma non significativamente. Anche ai controlli T3 e T4 si è rilevata una riduzione della pressione arteriosa sanguigna sia sistolica che diastolica rispetto al primo controllo (T0) sebbene non significativa (*Tabella 7.15.*).



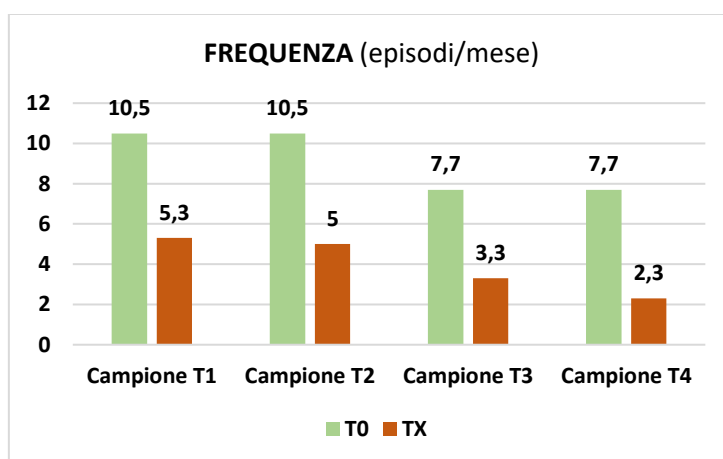
| Pressione arteriosa (mmHg) |     | T0           | TX           |          |
|----------------------------|-----|--------------|--------------|----------|
| Campione T1 (n=26)         | PAS | 124,6 ± 13,5 | 118 ± 8,9    | p = 0,04 |
|                            | PAD | 82,1 ± 9,3   | 78,5 ± 5,6   | ns       |
| Campione T2 (n=20)         | PAS | 126,1 ± 14,2 | 117,6 ± 9,0  | p = 0,03 |
|                            | PAD | 82,9 ± 9,7   | 79,6 ± 5,8   | ns       |
| Campione T3 (n=14)         | PAS | 126,4 ± 14,4 | 117,7 ± 10,6 | ns       |
|                            | PAD | 82,3 ± 8,7   | 80,4 ± 6,7   | ns       |
| Campione T4 (n=10)         | PAS | 129,4 ± 15,7 | 122,2 ± 9,3  | ns       |
|                            | PAD | 84,7 ± 8,2   | 81 ± 6,1     | ns       |

*Tabella 7.15. Confronto della Pressione Arteriosa al T0 e ai controlli*

Per quanto riguarda i dati relativi alle caratteristiche della cefalea: frequenza mensile degli attacchi, durata in ore e intensità del dolore e punteggio del questionario MIDAS si è osservata una riduzione statisticamente significativa a tutti i controlli. (Tabelle 7.16.; 7.17.; 7.18.; 7.19 e Grafici 7.9.; 7.10.; 7.11.; 7.12).

| Frequenza<br>(numero attacchi/mese) | T0         | TX        | Delta     |          |
|-------------------------------------|------------|-----------|-----------|----------|
| Campione T1 (n=26)                  | 10,5 ± 8,8 | 5,3 ± 5,7 | 5,2 ± 7,7 | p = 0,01 |
| Campione T2 (n=20)                  | 10,5 ± 8,5 | 5,0 ± 6,2 | 5,5 ± 6,5 | p = 0,02 |
| Campione T3 (n=14)                  | 7,7 ± 6,9  | 3,3 ± 5,4 | 4,3 ± 7,9 | p = 0,03 |
| Campione T4 (n=10)                  | 7,7 ± 8,1  | 2,3 ± 1,2 | 5,4 ± 8,5 | p = 0,03 |

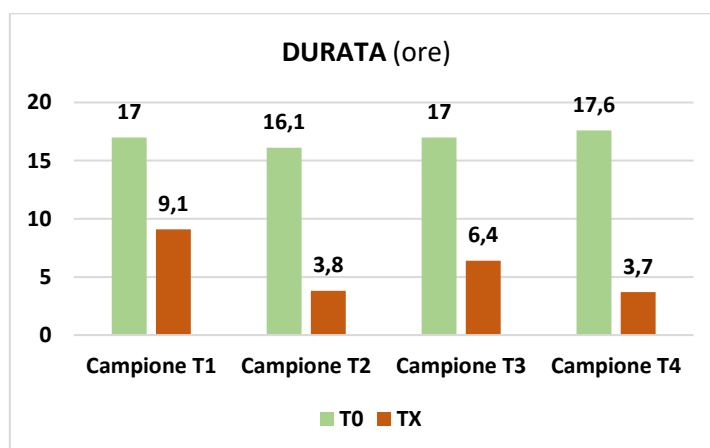
*Tabella 7.16. Confronto della frequenza della Cefalea al T0 e ai controlli*



*Grafico 7.9. Confronto della frequenza degli attacchi di cefalea tra T0 e controlli*

| Durata<br>(numero ore/giorno) | T0          | TX         | Delta      |              |
|-------------------------------|-------------|------------|------------|--------------|
| Campione T1 (n=26)            | 17,0 ± 10,7 | 9,1 ± 10,6 | 7,9 ± 8,9  | p = 0,009    |
| Campione T2 (n=20)            | 16,1 ± 8,9  | 3,8 ± 3,0  | 12,3 ± 9,1 | p = 0,000005 |
| Campione T3 (n=14)            | 17,0 ± 7,5  | 6,4 ± 7,7  | 10,6 ± 8,4 | p = 0,001    |
| Campione T4 (n=10)            | 17,6 ± 6,8  | 3,7 ± 3,2  | 13,9 ± 8,1 | p = 0,00006  |

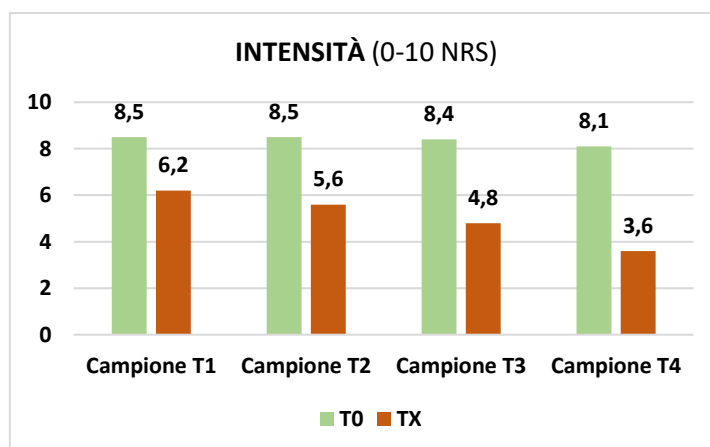
*Tabella 7.17. Confronto della durata della Cefalea al T0 e ai controlli*



*Grafico 7.10. Confronto della durata degli attacchi di cefalea tra T0 e controlli*

| Intensità<br>(0 – 10 NRS) | T0        | TX        | Delta     |             |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Campione T1 (n=26)        | 8,5 ± 1,6 | 6,2 ± 2,4 | 2,3 ± 2,3 | p = 0,0001  |
| Campione T2 (n=20)        | 8,5 ± 1,7 | 5,6 ± 2,1 | 3,5 ± 3,5 | p = 0,00005 |
| Campione T3 (n=14)        | 8,4 ± 2,0 | 4,8 ± 2,7 | 3,6 ± 3,7 | p = 0,0006  |
| Campione T4 (n=10)        | 8,1 ± 2,3 | 3,6 ± 1,9 | 4,5 ± 3,6 | p = 0,0001  |

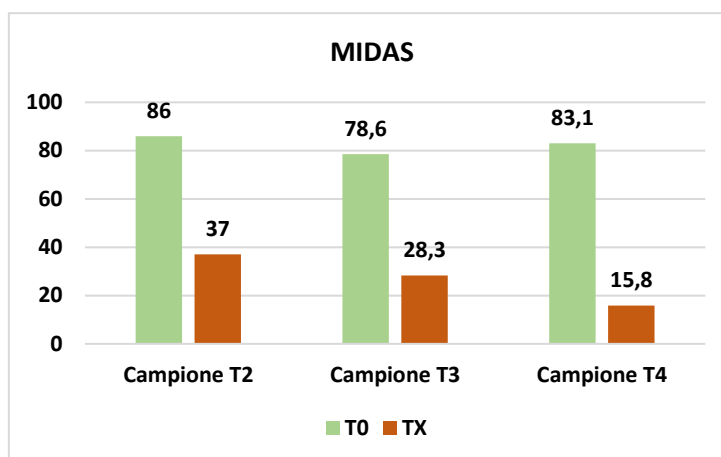
*Tabella 7.18. Confronto dell'intensità della cefalea al T0 e ai controlli*



*Grafico 7.11. Confronto dell'intensità del dolore degli attacchi di cefalea tra T0 e controlli*

| MIDAS              | T0          | TX          | Delta       |             |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Campione T2 (n=20) | 86 ± 44,6   | 37 ± 38,4   | 49 ± 34,4   | p = 0,0005  |
| Campione T3 (n=14) | 78,6 ± 33,9 | 28,3 ± 40,3 | 50,3 ± 38,9 | p = 0,0007  |
| Campione T4 (n=10) | 83,1 ± 28,5 | 15,8 ± 7,8  | 67,3 ± 25,1 | p = 0,00001 |

*Tabella 7.19 Confronto risultati questionario MIDAS al T0 e ai controlli*



*Grafico 7.12. Confronto dei risultati del questionario MIDAS tra T0 e controlli*

Per quanto riguarda i farmaci per la gestione dell'attacco acuto, si è osservata una diminuzione significativa a tutti i controlli confrontandoli con il T0 (*Tabella 7.20 e Grafico 7.13*). In particolare, l'assunzione di tali farmaci si è ridotta di quasi un terzo già dopo il primo controllo (T1) ed è diminuita progressivamente registrando al T4 una riduzione pari a un sesto rispetto all'assunzione iniziale.

L'utilizzo di farmaci preventivi si è ridotto ad ogni controllo, sebbene in modo non significativo ad eccezione del T4 in cui è emersa una riduzione statisticamente significativa dell'utilizzo di questi farmaci (*Tabella 7.21*).

| Farmaci attacco acuto<br>(numero/mese) | T0          | TX        | Delta       |           |
|--|-------------|-----------|-------------|-----------|
| Campione T1 (n=26)                     | 13,8 ± 14,2 | 5,5 ± 5,8 | 8,3 ± 14,0  | p = 0,008 |
| Campione T2 (n=20)                     | 15,8 ± 15,7 | 3,8 ± 3,3 | 12,9 ± 15,4 | p = 0,003 |
| Campione T3 (n=14)                     | 16,1 ± 18,7 | 3,6 ± 2,9 | 12,7 ± 18,9 | p = 0,02  |
| Campione T4 (n=10)                     | 17,9 ± 20,5 | 3,1 ± 2,3 | 14,8 ± 21,0 | p = 0,02  |

*Tabella 7.20. Confronto assunzione farmaci per l'attacco acuto al T0 e ai controlli*

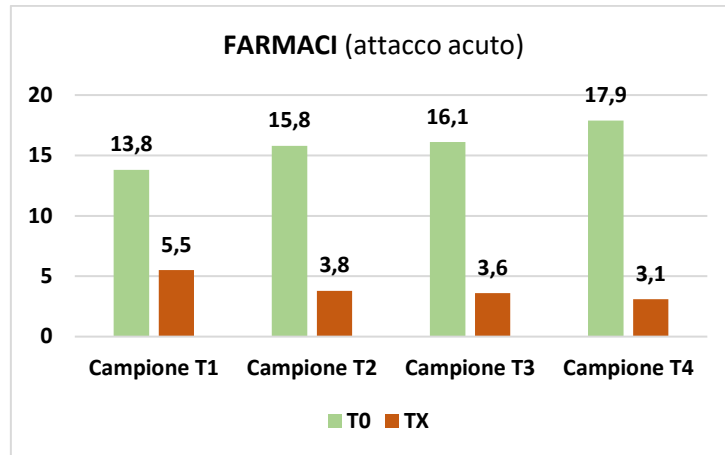


Grafico 7.13. Confronto dell'assunzione di farmaci per l'attacco acuto tra T0 e controlli

| Farmaci Preventivi<br>(numero di tipologie) | T0          | TX          | Delta       |          |
|---|-------------|-------------|-------------|----------|
| Campione T1 (n=26)                          | 0,96 ± 0,45 | 0,85 ± 0,54 | 0,19 ± 0,69 | ns       |
| Campione T2 (n=20)                          | 0,95 ± 0,52 | 0,70 ± 0,57 | 0,35 ± 0,67 | ns       |
| Campione T3 (n=14)                          | 1,07 ± 0,47 | 0,71 ± 0,47 | 0,36 ± 0,63 | ns       |
| Campione T4 (n=10)                          | 1,20 ± 0,42 | 0,60 ± 0,52 | 0,60 ± 0,7  | p = 0,01 |

Tabella 7.21. Confronto assunzione farmaci preventivi al T0 e ai controlli

Per quanto concerne l'acido urico, dall'analisi dei valori medi è emersa una lieve diminuzione nei primi due controlli per poi registrare un incremento altrettanto lieve negli ultimi due controlli, ma non sono emerse variazioni significative (Tabella 7.22.).

Riguardo al profilo lipidico, non sono state osservate alterazioni significative nella maggior parte dei parametri. Tuttavia, si nota che il colesterolo LDL ha mostrato un aumento statisticamente significativo nell'ultimo controllo (T4) rispetto alla valutazione iniziale (T0) (p=0,02). Sebbene non siano state rilevate variazioni significative, è stato osservato un lieve incremento progressivo del colesterolo totale, del colesterolo HDL e del LDL. Al contrario, i livelli di trigliceridi hanno mostrato una riduzione, sebbene questa non sia statisticamente significativa (Tabella 7.23.). In riferimento al profilo glucidico non si sono riscontrate variazioni significative (Tabella 7.24.).

In relazione i marcatori di funzionalità epatica si è rilevata una riduzione significativa del parametro ALT al T2 (p=0,04) e al T3 (p=0,03) e una riduzione del parametro AST al T4 (p=0,03) (Tabella 7.25.).

| Acido urico (mg/dl) | T0          | TX          | Delta       |    |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|----|
| Campione T1 (n=26)  | 5,11 ± 1,02 | 4,99 ± 0,87 | 0,13 ± 0,69 | ns |
| Campione T2 (n=20)  | 5,21 ± 0,96 | 5,20 ± 0,80 | 0,01 ± 0,90 | ns |
| Campione T3 (n=14)  | 4,98 ± 0,46 | 5,07 ± 0,83 | 0,09 ± 0,82 | ns |
| Campione T4 (n=10)  | 4,96 ± 0,54 | 5,34 ± 0,79 | 0,34 ± 0,58 | ns |

*Tabella 7.22. Confronto del valore medio di acido urico tra T0 e controlli*

| Profilo Lipidico   |                            | T0             | TX             |          |
|--------------------|----------------------------|----------------|----------------|----------|
| Campione T1 (n=26) | Colesterolo Totale (mg/dl) | 194,52 ± 33,91 | 189,48 ± 34,18 | ns       |
|                    | HDL (mg/dl)                | 57,80 ± 12,60  | 58,43 ± 11,46  | ns       |
|                    | LDL (mg/dl)                | 117,78 ± 23,04 | 112,69 ± 25,29 | ns       |
|                    | Trigliceridi (mg/dl)       | 91,44 ± 36,12  | 85,05 ± 30,13  | ns       |
| Campione T2 (n=20) | Colesterolo Totale (mg/dl) | 190,20 ± 25,57 | 191,18 ± 27,81 | ns       |
|                    | HDL (mg/dl)                | 55,05 ± 11,77  | 53,81 ± 15,26  | ns       |
|                    | LDL (mg/dl)                | 115,08 ± 16,82 | 111,64 ± 18,35 | ns       |
|                    | Trigliceridi (mg/dl)       | 99,50 ± 35,43  | 89,38 ± 40,84  | ns       |
| Campione T3 (n=14) | Colesterolo Totale (mg/dl) | 187,93 ± 22,49 | 190,76 ± 23,39 | ns       |
|                    | HDL (mg/dl)                | 56,29 ± 11,19  | 58,39 ± 8,65   | ns       |
|                    | LDL (mg/dl)                | 111,97 ± 13,49 | 117,24 ± 19,76 | ns       |
|                    | Trigliceridi (mg/dl)       | 99,86 ± 33,17  | 88,51 ± 37,98  | ns       |
| Campione T4 (n=10) | Colesterolo Totale (mg/dl) | 194,00 ± 14,17 | 207,00 ± 12,88 | ns       |
|                    | HDL (mg/dl)                | 59,00 ± 7,63   | 62,11 ± 6,05   | ns       |
|                    | LDL (mg/dl)                | 113,66 ± 13,15 | 127,67 ± 11,09 | p = 0,02 |
|                    | Trigliceridi (mg/dl)       | 107,60 ± 32,78 | 94,90 ± 18,78  | ns       |

*Tabella 7.23. Confronto profilo lipidico al T0 e ai controlli*

| Profilo Glucidico  |                  | T0            | TX           |    |
|--------------------|------------------|---------------|--------------|----|
| Campione T1 (n=26) | Glicemia (mg/dl) | 87,72 ± 9,66  | 86,30 ± 9,85 | ns |
|                    | Insulina (mU/L)  | 11,76 ± 7,62  | 10,42 ± 7,82 | ns |
|                    | Indice HOMA      | 2,53 ± 2,04   | 2,22 ± 2,04  | ns |
| Campione T2 (n=20) | Glicemia (mg/dl) | 87,45 ± 10,23 | 84,8 ± 7,65  | ns |
|                    | Insulina (mU/L)  | 12,74 ± 8,10  | 8,83 ± 4,36  | ns |
|                    | Indice HOMA      | 2,86 ± 2,15   | 1,88 ± 0,99  | ns |
| Campione T3 (n=14) | Glicemia (mg/dl) | 87,45 ± 11,98 | 84,46 ± 7,30 | ns |
|                    | Insulina (mU/L)  | 13,29 ± 9,22  | 8,77 ± 5,21  | ns |
|                    | Indice HOMA      | 3,00 ± 2,46   | 1,89 ± 1,25  | ns |
| Campione T4 (n=10) | Glicemia (mg/dl) | 91,7 ± 9,24   | 85,6 ± 10,35 | ns |
|                    | Insulina (mU/L)  | 13,23 ± 9,46  | 10,31 ± 9,49 | ns |
|                    | Indice HOMA      | 2,78 ± 2,73   | 2,43 ± 2,75  | ns |

*Tabella 7.24. Confronto profilo glucidico al T0 e ai controlli*

| Funzionalità epatica      |           | T0           | TX           |          |
|---------------------------|-----------|--------------|--------------|----------|
| <b>Campione T1 (n=26)</b> | AST (U/L) | 25,25 ± 6,18 | 23,65 ± 5,29 | ns       |
|                           | ALT (U/L) | 21,70 ± 5,89 | 20,43 ± 5,82 | ns       |
| <b>Campione T2 (n=20)</b> | AST (U/L) | 26,64 ± 5,30 | 23,06 ± 4,27 | ns       |
|                           | ALT (U/L) | 22,25 ± 4,74 | 18,35 ± 6,08 | p = 0,04 |
| <b>Campione T3 (n=14)</b> | AST (U/L) | 26,82 ± 6,52 | 24,67 ± 4,50 | ns       |
|                           | ALT (U/L) | 23,00 ± 5,03 | 17,92 ± 5,20 | p = 0,03 |
| <b>Campione T4 (n=10)</b> | AST (U/L) | 30,14 ± 5,27 | 24,62 ± 1,69 | p = 0,03 |
|                           | ALT (U/L) | 23,71 ± 5,09 | 17,88 ± 7,49 | ns       |

*Tabella 7.25. Confronto parametri ematochimici per la funzionalità epatica al T0 e ai controlli*

Al fine di valutare la differenza tra le abitudini alimentari dei pazienti prima dell'inizio del protocollo dietetico e successivamente in corso di MAD, sono state analizzate le anamnesi alimentari raccolte durante la prima visita (T0) e durante il primo controllo MAD (T1).

Per quanto riguarda l'introito energetico, si è verificata una riduzione statisticamente significativa ( $p=0,0006$ ) tra i T0 e il T1, nello specifico l'introito calorico si è ridotto in media di circa 368 Kcal.

Prima dell'inizio del protocollo MAD l'alimentazione dei soggetti del campione studiato non era equilibrata, rispetto ai livelli di riferimento indicati dai LARN (Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana). Infatti, la loro alimentazione era caratterizzata da una quota lipidica superiore a quella indicata ( $38,48\pm 8,98\%$ ) e da una percentuale glucidica inferiore a quella prevista ( $42,54\pm 8,25\%$ ), inoltre, l'apporto medio di fibra era di  $19,75\pm 6,65$  grammi, quindi inferiore rispetto al fabbisogno raccomandato.

Dopo l'adozione del protocollo dietetico MAD, l'assunzione di proteine e lipidi in termini di quantità è rimasta sovrapponibile rispetto alle abitudini precedenti. Contemporaneamente, l'assunzione di carboidrati media è stata ridotta significativamente a  $30,99\pm 5,95$  grammi, in linea con le indicazioni previste dal regime dietetico MAD, allo stesso modo si è ridotto in modo significativo anche l'apporto di fibra ( $p=0,005$ ), con un valore medio di  $14,11\pm 5,17$  grammi.

Infine, per quanto riguarda il rapporto chetogenico sia calcolato con la formula classica che con la formula di Withrow risulta significativamente aumentato (Tabella 22).

|                                   | <b>T0</b>        | <b>T1 MAD</b>    |                        |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------------|
| <b>Energia (Kcal)</b>             | 1733,11 ± 340,82 | 1364,85 ± 263,52 | p = 0,0006             |
| <b>Proteine (grammi)</b>          | 78,54 ± 16,46    | 83,32 ± 15,09    | ns                     |
| <b>Lipidi (grammi)</b>            | 81,26 ± 47,41    | 98,41 ± 24,73    | ns                     |
| <b>Carboidrati (grammi)</b>       | 178,32 ± 61,95   | 30,99 ± 5,95     | p = 4,6 <sup>-8</sup>  |
| <b>Zuccheri semplici (grammi)</b> | 17,14 ± 12,78    | 8,33 ± 1,81      | p = 0,007              |
| <b>Fibra (grammi)</b>             | 19,75 ± 6,65     | 14,11 ± 5,17     | p = 0,005              |
| <b>KR classico</b>                | 0,39 ± 0,13      | 1,21 ± 0,29      | p = 6,7 <sup>-12</sup> |
| <b>KR formula di Withrow</b>      | 0,53 ± 0,53      | 1,42 ± 0,19      | p = 9,4 <sup>-7</sup>  |

*Tabella 7.25. Confronto tra composizione bromatologica della dieta al T0 (dieta libera) e T1 MAD*

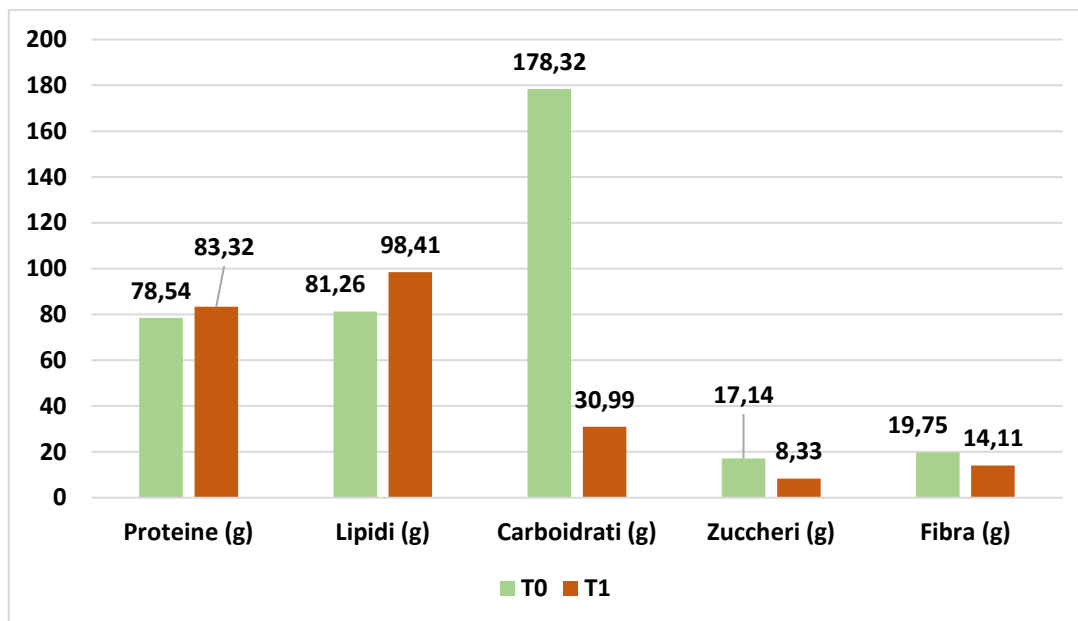


Grafico 7.14. Confronto dell'apporto di nutrienti tra dieta libera (T0) e T1 MAD

Per quanto riguarda la composizione della dieta, le proporzioni dei nutrienti che la costituiscono sono variate in modo significativo, in particolare in proporzione è diminuita la porzione glucidica e sono aumentate quelle proteica e lipidica.

|                 | T0           | T1           |                      |
|-----------------|--------------|--------------|----------------------|
| PROTEINE (%)    | 18,89 ± 3,55 | 25,26 ± 4,16 | p=6,7 <sup>-12</sup> |
| LIPIDI (%)      | 38,48 ± 8,98 | 65,74 ± 4,90 | p=9,4 <sup>-7</sup>  |
| CARBOIDRATI (%) | 42,54 ± 8,25 | 8,86 ± 1,73  | p=2,3 <sup>-13</sup> |

Tabella 7.26. Composizione percentuale della dieta a T0 e al T1 MAD

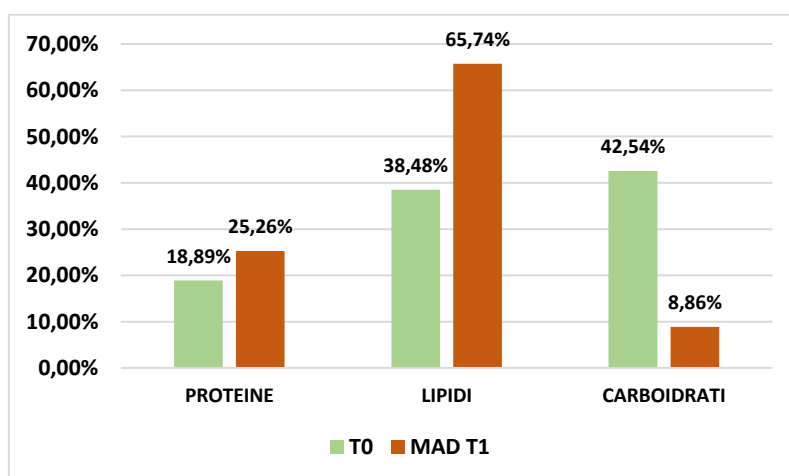


Grafico 7.15. Confronto composizione bromatologica della dieta al T0 e MAD T1



### 7.3 Gruppo transizione da MAD A LCD

Quattro soggetti hanno effettuato una transizione da MAD a una dieta ipoglicidica (LCD) in momenti diversi: una paziente dopo 3 mesi, una dopo 9 mesi, una dopo 12 mesi e una dopo 18 mesi dall'inizio della MAD.

A seguito di questa transizione, sono stati analizzati i dati relativi a tre controlli durante il regime ipoglicidico: a 3 mesi (T1 LCD); a 6 mesi (T2 LCD), e a 12 mesi (T3 LCD). I dati raccolti in queste fasi sono stati confrontati con quelli dell'ultimo controllo effettuato durante il regime MAD (TU) con il fine di valutare se i benefici acquisiti durante la fase MAD persistano nonostante la transizione alla dieta ipoglicidica. Si fa notare che il dato in riferimento alla significatività statistica è stato calcolato confrontando TU MAD e controllo di riferimento in LCD.

Dall'analisi dei dati riguardanti i parametri antropometrici, si evince che, i valori medi del peso corporeo e del BMI hanno mostrato un incremento progressivo, tuttavia, è importante sottolineare che tale incremento non è risultato significativo.

Per quanto concerne la circonferenza vita, è stata registrata una riduzione di tale parametro nei primi due controlli (T1 LCD e T2 LCD). Tuttavia, nel controllo a 12 mesi (T3 LCD), è stato osservato un incremento. Le variazioni non sono risultate significative (Tabelle 7.27. e 7.28.).

|                                | <b>T0 MAD</b> | <b>TU MAD</b> |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Peso (Kg)</b>               | 78,35 ± 16,76 | 72,38 ± 22,57 |
| <b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 31,40 ± 6,14  | 28,89 ± 8,36  |
| <b>Circonferenza vita (cm)</b> | 102,5 ± 11,15 | 93,86 ± 12,64 |

**Tabella 7.27. Parametri antropometrici al T0 e TU MAD**

|                                | <b>T1 LCD</b> |    | <b>T2 LCD</b> |    | <b>T3 LCD</b> |    |
|--------------------------------|---------------|----|---------------|----|---------------|----|
| <b>Peso (Kg)</b>               | 73,38 ± 22,99 | ns | 74,10 ± 21,36 | ns | 76,53 ± 16,56 | ns |
| <b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 29,35 ± 8,55  | ns | 29,62 ± 7,84  | ns | 30,62 ± 5,62  | ns |
| <b>Circonferenza vita (cm)</b> | 92,25 ± 18,99 | ns | 90,50 ± 14,39 | ns | 96,5 ± 9,26   | ns |

**Tabella 7.28. Confronto parametri antropometrici al T1, T2, T3 dopo transizione a LCD**

Analizzando i dati relativi alla pressione sanguigna arteriosa, non sono state osservate differenze significative tra l'ultimo controllo in MAD (TU MAD) e i successivi controlli durante il regime ipoglicidico (*Tabelle 7.29 e 7.30*).

|                   | <b>T0</b>   | <b>TU MAD</b> |
|-------------------|-------------|---------------|
| <b>PAS</b> (mmHg) | 140 ± 17,20 | 124,75 ± 20,1 |
| <b>PAD</b> (mmHg) | 89 ± 13,32  | 83,75 ± 7.5   |

*Tabella 7.29. Pressione arteriosa al T0 e TU MAD*

|                   | <b>T1 LCD</b> |    | <b>T2 LCD</b> |    | <b>T3 LCD</b>  |    |
|-------------------|---------------|----|---------------|----|----------------|----|
| <b>PAS</b> (mmHg) | 123,75 ± 11,1 | NS | 122,5 ± 12,58 | NS | 128,75 ± 10,31 | ns |
| <b>PAS</b> (mmHg) | 83,75 ± 4,79  | NS | 80 ± 8,16     | NS | 81,25 ± 4,79   | ns |

*Tabella 7.30. Confronto pressione arteriosa al T1, T2, T3 dopo transizione a LCD*

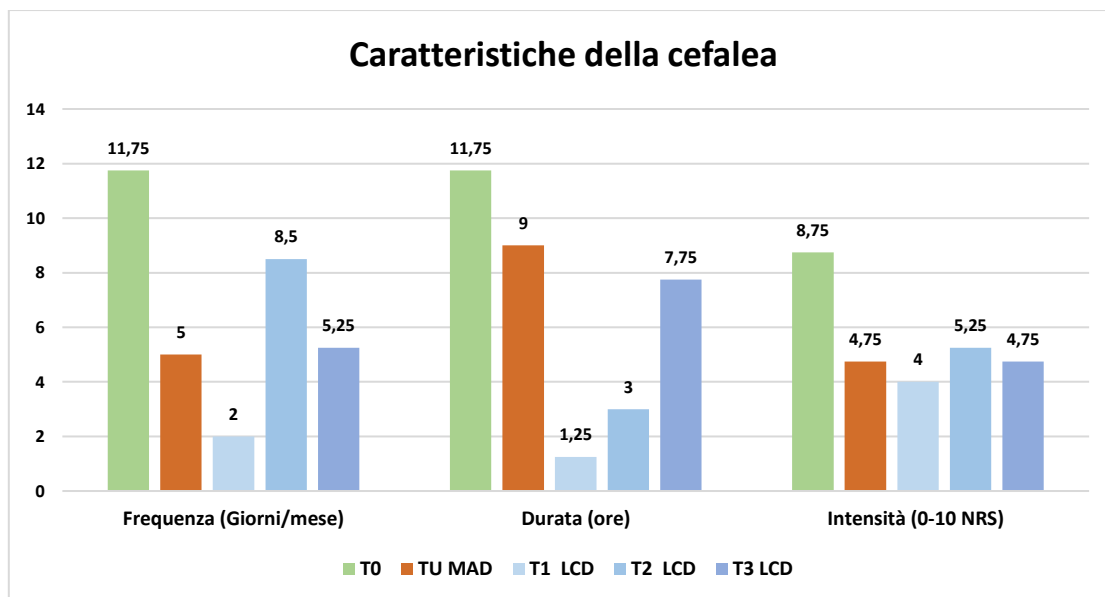
Riguardo alla frequenza mensile della cefalea, sebbene sia stata osservata una variazione dei dati tra l'ultimo controllo in MAD e i controlli durante il regime LCD, questi non risultano significativi. In riferimento alla durata degli attacchi è stato osservato un incremento ma non significativo. Infine, per quanto concerne l'intensità del dolore, non si è verificata nessuna modifica significativa; infatti, i pazienti riportavano valori sovrapponibili a quelli riferiti durante l'ultimo controllo in MAD (TU MAD) (Tabelle 7.31. e 7.32. e Grafico 7.15.)

|                         | T0            | TU MAD      |
|-------------------------|---------------|-------------|
| Frequenza (Giorni/mese) | 11,75 ± 12,10 | 5 ± 6,78    |
| Durata (ore)            | 11,75 ± 8,96  | 9 ± 13,08   |
| Intensità (0-10 NRS)    | 8,75 ± 1,26   | 4,75 ± 3,30 |

**Tabella 7.31. Caratteristiche della cefalea al T0 e TU MAD**

|                         | T1 LCD      |    | T2 LCD      |    | T3 LCD       |    |
|-------------------------|-------------|----|-------------|----|--------------|----|
| Frequenza (Giorni/mese) | 2 ± 1,63    | ns | 8,5 ± 14,36 | ns | 5,25 ± 6,55  | ns |
| Durata (ore)            | 1,25 ± 1,26 | ns | 3 ± 3,46    | ns | 7,75 ± 10,89 | ns |
| Intensità (0-10 NRS)    | 4 ± 3,16    | ns | 5,25 ± 4,11 | ns | 4,75 ± 2,22  | ns |

**Tabella 7.32. Confronto pressione arteriosa al T1, T2, T3 dopo transizione a LCD.**



**Grafico 7.15 Confronto caratteristiche della cefalea tra T0, TU MAD, e controlli in LCD**

Prendendo in esame i parametri ematochimici rilevati dopo un anno di LCD, non sono emerse variazioni statisticamente significative (*Tabella 7.33.*).

|                                   | <b>T0</b>      | <b>TU MAD</b>  | <b>T1 LCD</b>  |    |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----|
| <b>Acido Urico (mg/dl)</b>        | 5,87 ± 1,63    | 4,77 ± 1,40    | 5,57 ± 0,75    | ns |
| <b>Colesterolo Totale (mg/dl)</b> | 200,25 ± 14,43 | 188,33 ± 39,72 | 219,67 ± 21,94 | ns |
| <b>HDL (mg/dl)</b>                | 53,25 ± 4,19   | 56,33 ± 3,06   | 59,67 ± 16,56  | ns |
| <b>LDL (mg/dl)</b>                | 131,95 ± 24,37 | 119,75 ± 30,02 | 140,33 ± 17,1  | ns |
| <b>Trigliceridi (mg/dl)</b>       | 121,5 ± 35,91  | 95,25 ± 31,98  | 98,67 ± 10,79  | ns |
| <b>Glicemia (mg/dl)</b>           | 89 ± 16,99     | 97 ± 13,09     | 99 ± 7,81      | ns |
| <b>Insulina (mU/L)</b>            | 15,1 ± 15,19   | 13,03 ± 11,47  | 12,93 ± 6,87   | ns |
| <b>Indice HOMA</b>                | 3,74 ± 4,51    | 3,24 ± 3,37    | 3,24 ± 3,15    | ns |

*Tabella 7.33. Confronto esami ematochimici al T0, TU MAD, T3 LCD.*

Nel prosieguo dell'analisi, è stata condotta una valutazione dettagliata della composizione bromatologica della dieta attraverso il calcolo delle anamnesi alimentari dei pazienti in diversi momenti temporali: al T0, al T1 durante la MAD e al T1 durante la LCD. Al fine di confrontare i vari regimi dietetici (*Tabella 7.34. e Grafico 7.16.*).

Per quanto riguarda l'introito energetico si è osservata una riduzione tra dieta prima dell'inizio della MAD (T0) e primo controllo in MAD (T1 MAD), ma nessuna differenza tra T1 MAD e T1 LCD.

In relazione all'assunzione di proteine, si è osservata una riduzione significativa nel passaggio da dieta chetogenica a ipoglicidica ( $p=0,02$ ).

Riguardo alla quota lipidica, è stata registrata una riduzione, sebbene non statisticamente significativa.

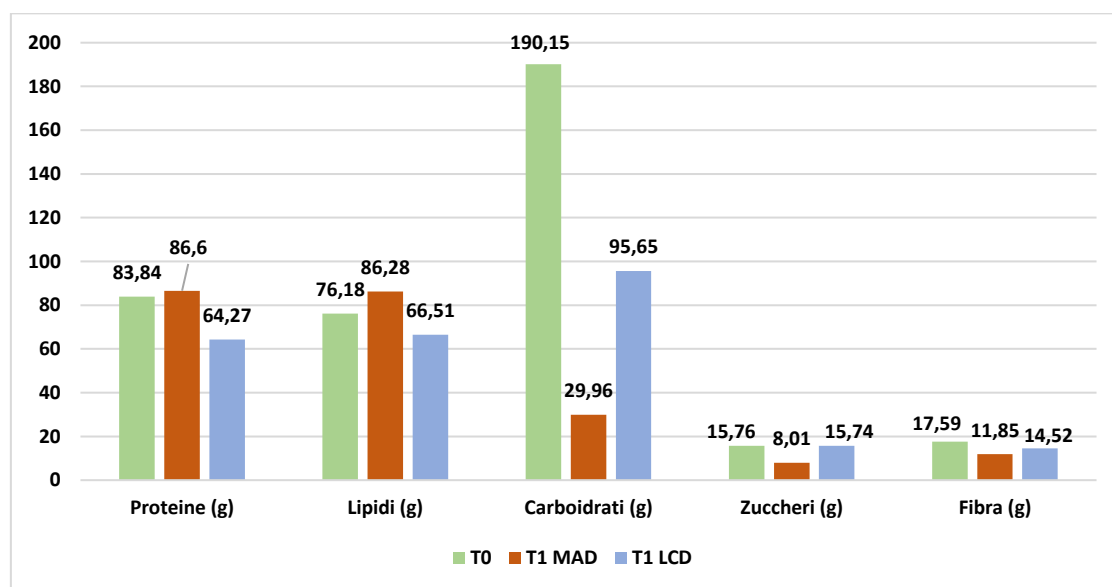
Passando all'analisi dell'introito glucidico, l'assunzione di carboidrati ha mostrato un incremento significativo ( $p=0,02$ ) nel passaggio da MAD a LCD. Durante la MAD, i pazienti assumevano in media  $29,96 \pm 5,99$  grammi di carboidrati, in linea con le prescrizioni del regime chetogenico, mentre dopo la transizione a LCD, l'assunzione media era di  $95,65 \pm 33,81$  grammi, conformemente alle indicazioni del regime ipoglicidico. Per quanto riguarda gli zuccheri semplici, è stato rilevato un incremento, sebbene non significativo, tornando a un valore sovrapponibile a quello registrato prima dell'inizio della MAD (T0). In relazione alla fibra, è stata osservato un aumento dopo la transizione a LCD, sebbene non in misura sufficiente per coprire i fabbisogni

raccomandati dai Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN).

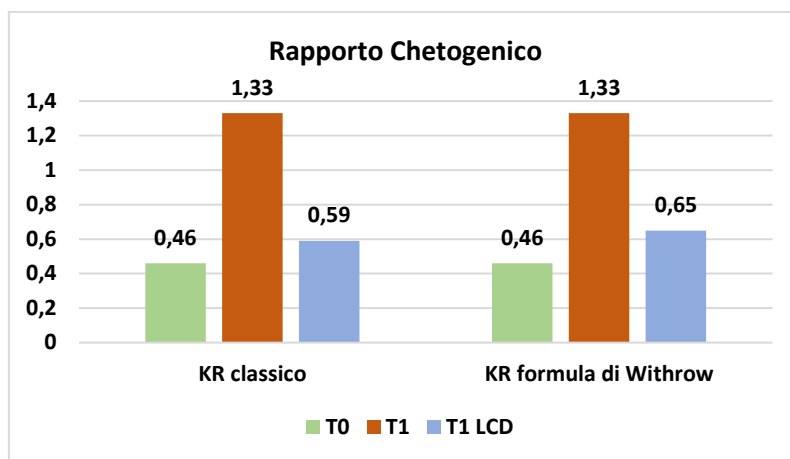
Infine, il rapporto chetogenico risulta significativamente ridotto, sia quello calcolato con la formula classica ( $p=0,0005$ ), sia quello calcolato con la formula di Withrow ( $p=0,0002$ ) (Grafico 7.17.).

|                                   | T0                    | T1 MAD              | T1 LCD               |            |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|------------|
| <b>Energia (Kcal)</b>             | 1771 ± 380,38         | 1262,5 ± 72,91      | 1253 ± 343,42        | ns         |
| <b>Proteine (grammi)</b>          | 83,84 ± 14,42         | 86,6 ± 8,18         | 64,27 ± 11,88        | p = 0,02   |
| <b>Lipidi (grammi)</b>            | 76,18 ± 20,23         | 86,28 ± 4,77        | 66,51 ± 21,14        | NS         |
| <b>Carboidrati (grammi)</b>       | <u>190,15</u> ± 63,75 | <u>29,96</u> ± 5,99 | <u>95,65</u> ± 33,81 | p = 0,02   |
| <b>Zuccheri semplici (grammi)</b> | 15,76 ± 3,82          | 8,01 ± 1,79         | 15,74 ± 9,43         | ns         |
| <b>Fibra (grammi)</b>             | 17,59 ± 5,98          | 11,85 ± 3,09        | 14,52 ± 3,50         | ns         |
| <b>KR classico</b>                | 0,46 ± 0,14           | 1,33 ± 0,9          | 0,59 ± 0,16          | p = 0,0005 |
| <b>KR formula di Withrow</b>      | 0,46 ± 0,14           | 1,33 ± 0,9          | 0,65 ± 0,13          | p = 0,0002 |

*Tabella 7.34. Confronto composizione bromatologica della dieta a T0, T1 MAD e T1 LCD*



*Grafico 7.16. Confronto dell'apporto di nutrienti giornaliero tra T0, T1 MAD, T1 LCD*

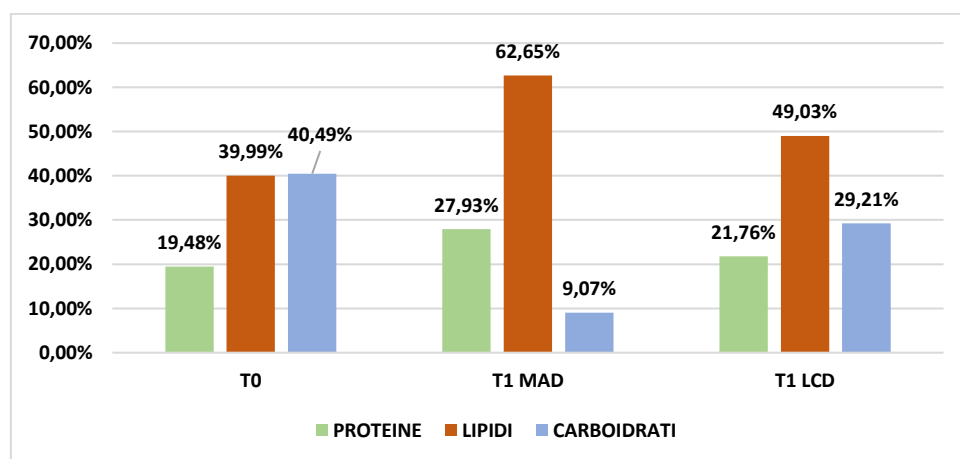


**Grafico 7.17. Confronto del rapporto chetogenico tra T0, T1 MAD e T1 LCD**

Per quanto riguarda la composizione della dieta è stata osservata una variazione significativa nella proporzione di nutrienti che la compongono. In particolare, le porzioni derivanti da proteine e lipidi si sono ridotte significativamente mentre la porzione glucidica è aumentata in modo significativo (*Tabella 7.35. e Grafico 7.18.*).

|                    | T0             | T1 MAD         | T1 LCD         |         |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| <b>Proteine</b>    | 19,48 ± 1,09 % | 27,93 ± 1,67 % | 21,76 ± 3,29 % | p=0,02  |
| <b>Lipidi</b>      | 39,99 ± 8,56 % | 62,65 ± 1,9 %  | 49,03 ± 4,1 %  | p=0,003 |
| <b>Carboidrati</b> | 40,49 ± 8,59 % | 9,07 ± 1,75 %  | 29,21 ± 6,04 % | p=0,004 |

**Tabella 7.35. Confronto percentuale composizione bromatologica della dieta a T0, T1 MAD e T1 LCD**



**Grafico 7.18. Confronto composizione bromatologica della dieta a T0, T1 MAD e T1 LCD**

## CAPITOLO 8: DISCUSSIONE

La cefalea è una patologia complessa che colpisce un'ampia percentuale della popolazione, rappresentando una delle principali cause di disabilità a livello globale. Nonostante la sua prevalenza, spesso la diagnosi risulta imprecisa, inoltre, i trattamenti farmacologici esistenti nonostante siano numerosi spesso sono inefficaci e accompagnati da effetti collaterali. Questa situazione ha stimolato l'interesse per approcci terapeutici non farmacologici, tra cui la dieta chetogenica. Sebbene la ricerca scientifica stia crescendo in questo ambito, le evidenze sono ancora limitate, specialmente per quanto riguarda gli effetti a lungo termine (10).

Questo studio ha analizzato retrospettivamente i dati clinici di 42 soggetti, per valutare l'efficacia della dieta chetogenica nel trattamento della cefalea.

Inoltre, considerando che la compliance del paziente è un fattore limitante il successo di tale dietoterapia (11), questo lavoro ha inteso anche valutare se un monitoraggio più intensivo avrebbe potuto migliorare la compliance dei pazienti.

Del campione iniziale, 39 soggetti erano di sesso femminile (93%), mentre 3 soggetti di sesso maschile (7%). La predominanza di soggetti femminili nel campione è coerente con la letteratura esistente, che indica una prevalenza di emicrania nel sesso femminile tre rispetto al sesso maschile (3).

Nel sotto campione MAD è stata svolta un'analisi longitudinale della durata di un anno considerando i dati relativi a quattro controlli.

È importante sottolineare che la composizione del campione ha subito delle variazioni nel corso dei diversi controlli, dovute a tre fattori: la presenza di drop-out, il fatto che alcuni soggetti, al momento dell'analisi dei dati, non avevano ancora raggiunto tutti i controlli prefissati e la transizione di alcuni soggetti ad un regime dietetico ipoglicidico.

L'indice di massa corporea (BMI) medio alla prima osservazione era di  $27,39 \pm 6,45$  Kg/m<sup>2</sup>, valore che indica una condizione di sovrappeso. Si è studiata poi la distribuzione del peso nella popolazione ed è emerso che il 53% presentava un eccesso ponderale (il 19% era sovrappeso e il 34% obeso). Questi dati sono coerenti con la letteratura scientifica esistente, secondo la quale i soggetti obesi sono affetti da emicrania con maggiore frequenza rispetto ai soggetti normopeso e il 25% dei soggetti con emicrania sono obesi (23). Inoltre, l'aumento ponderale è uno degli effetti collaterali più frequenti

dei trattamenti di profilassi dell'emicrania (11). La letteratura scientifica suggerisce che la dieta chetogenica contribuisce alla riduzione del peso corporeo, principalmente attraverso la diminuzione dell'appetito e la mobilizzazione delle riserve adipose (10).

I risultati ottenuti dall'analisi dei dati del presente studio confermano queste evidenze, infatti, è stata osservata una tendenza al calo ponderale, più accentuata durante i primi tre mesi di adesione al protocollo MAD, inoltre la maggior parte dei pazienti ha mantenuto per tutti i 12 mesi di osservazione il peso raggiunto durante i primi tre mesi di applicazione del protocollo dietetico.

Per quanto riguarda la circonferenza vita, al primo controllo (T0) nel sottogruppo femminile, essa è risultata essere di  $88,5 \pm 17,86$  cm, un valore medio che eccede marginalmente il limite di riferimento stabilito dall'OMS. Al contrario, il sottogruppo maschile ha mostrato una circonferenza della vita media di 112 cm, un valore decisamente superiore al limite di riferimento indicato dall'OMS (89).

È importante sottolineare che la letteratura scientifica evidenzia una prevalenza maggiore della sindrome metabolica tra i soggetti affetti da emicrania rispetto alla popolazione generale. Inoltre, una circonferenza della vita superiore ai valori di riferimento è tra i fattori della sindrome metabolica più strettamente correlati all'incidenza dell'emicrania, sia con che senza aura (11).

Già dal primo mese di adesione al protocollo dietetico è stata rilevata una riduzione della circonferenza vita media di  $2,4 \pm 2,60$  cm, portando il valore al di sotto di quello indicato dall'OMS. La tendenza alla riduzione si è protratta fino al T2 per poi stabilizzarsi, mantenendo tuttavia la riduzione acquisita anche nei controlli al T3 e al T4. Per quanto riguarda l'unico soggetto di sesso maschile presente ai vari controlli, è stata osservata una diminuzione progressiva di tale parametro con una riduzione totale di 3 cm. È interessante notare che questa variazione totale è in linea con il delta medio della circonferenza della vita osservato nel campione di sesso femminile.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa sanguigna sistolica e diastolica, i valori medi rilevati durante la valutazione iniziale (T0) rientravano nel range di normalità secondo l'OMS (88).

Dall'analisi dei dati relativi alla pressione arteriosa sanguigna ai vari controlli, è stata osservata una riduzione significativa della PAS al primo (T1) e secondo (T2) controllo. In questo stesso periodo, anche la PAD ha mostrato una tendenza alla riduzione, sebbene



non statisticamente significativa. Anche ai controlli T3 e T4 si è osservata una riduzione sia della PAS che della PAD rispetto al T0, anche se non significativa. Questi risultati sono coerenti con le evidenze presenti in letteratura, che suggeriscono che lo stato di chetosi può contribuire alla riduzione della pressione arteriosa (10).

Per quanto riguarda le caratteristiche della cefalea l'analisi dei dati rilevati durante la prima visita, ha evidenziato un quadro clinico estremamente eterogeneo in termini di frequenza, durata e intensità degli attacchi.

Dall'analisi dell'impatto della dieta chetogenica sulla cefalea, è stata constatata una riduzione significativa dei valori per ciascun parametro esaminato ad ogni controllo rispetto al valore iniziale (T0).

Nello specifico, per quanto concerne la frequenza degli attacchi di cefalea, il beneficio più evidente è stato osservato dopo il primo mese di adesione alla dieta chetogenica, mantenendosi sostanzialmente costante nei controlli successivi. Relativamente alla durata degli attacchi, già al primo controllo (T1) si è registrata una riduzione media di circa la metà rispetto al valore iniziale, mentre all'ultimo controllo (T4) la durata era diminuita a circa un quinto del valore basale. Per quanto riguarda l'intensità del dolore, è stata osservata una diminuzione progressiva dal T0 al T4.

Inoltre, i punteggi del questionario MIDAS, hanno mostrato una riduzione progressiva nel corso del tempo. All'ultimo controllo (T4), il punteggio medio registrato è stato di  $15,8 \pm 7,8$ , corrispondente a un grado di disabilità definito come moderato, secondo la scala di valutazione (11-20: moderato) (85).

Questi dati rafforzano l'ipotesi di un effetto benefico della dieta chetogenica nel trattamento della cefalea farmaco-resistente come indicato dalla letteratura (10,25,29–31).

Un ulteriore aspetto rilevante nel campione esaminato riguarda l'utilizzo di farmaci da parte dei pazienti, sia per la prevenzione che per la gestione degli attacchi acuti.

Dalla letteratura emerge che le terapie farmacologiche possono avere effetti collaterali significativi, tra cui alterazioni nei livelli di insulina e leptina, nonché la potenziale induzione di resistenza alla leptina (51,53). Queste conseguenze indesiderate della terapia farmacologica potrebbero, nel lungo termine, compromettere l'efficacia del trattamento e aggravare la condizione dell'emicrania indipendentemente dalle variazioni di peso (11). Pertanto, visti i benefici rilevati dalla dieta chetogenica sulle caratteristiche della cefalea e sul peso corporeo si prevedeva di conseguenza una riduzione dell'utilizzo di farmaci

che infatti è stata rilevata. Per quanto riguarda quelli per l'attacco acuto la riduzione del loro utilizzo è risultata significativa a tutti i controlli mentre per quelli preventivi è emersa una tendenza alla diminuzione del loro utilizzo sebbene sia significativa solo al T4.

La letteratura scientifica indica che i parametri ematochimici possono subire potenziali variazioni significative. In particolare, è possibile un aumento dell'acido urico, e della colesterolemia (11,20,77). In aggiunta, altri parametri, come i valori di glicemia a digiuno e dell'insulina, sono stati monitorati per valutare eventuali benefici metabolici, in quanto potrebbero ridursi secondo quanto riportato in letteratura (11).

Nell'analisi longitudinale dei dati, la maggior parte dei parametri ematochimici non ha mostrato alterazioni significative. Tuttavia, è degno di nota che i livelli di colesterolo LDL hanno evidenziato un aumento statisticamente significativo all'ultimo controllo (T4) rispetto al valore iniziale (T0) ( $p=0,02$ ).

In relazione ai marcatori di funzionalità epatica, è stata registrata una riduzione significativa del parametro ALT sia al secondo controllo (T2) ( $p=0,04$ ), sia al terzo controllo (T3) ( $p=0,03$ ). Analogamente, è stata osservata una riduzione significativa del parametro AST all'ultimo controllo (T4) ( $p=0,03$ ).

Dall'analisi delle variazioni nelle abitudini alimentari dei pazienti prima e dopo l'adozione del protocollo dietetico MAD, in relazione all'introito energetico, è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa ( $p=0,0006$ ) tra il T0 e il T1.

Prima dell'implementazione del protocollo MAD, l'alimentazione dei soggetti inclusi nel campione non era generalmente equilibrata, se confrontata con i LARN (90).

Dopo l'adozione del protocollo dietetico MAD, la quota di proteine e quella di lipidi è rimasta mediamente invariata.

Contemporaneamente, l'assunzione di carboidrati media è stata ridotta a  $30,9 \pm 5,9$  grammi, in linea con le indicazioni previste dal regime dietetico MAD. Inoltre, l'apporto di fibra risultava ridotto significativamente ( $p=0,005$ ), con un valore medio di  $14,1 \pm 5,2$  grammi.

Il rapporto chetogenico, calcolato sia con la formula classica che con la formula di Withrow, ha mostrato un aumento significativo.

Infine, si è riscontrata una variazione significativa nella proporzione di nutrienti che compongono la dieta, infatti in proporzione le porzioni lipidiche e proteiche sono aumentate mentre quella glucidica è diminuita.

Nel corso del monitoraggio, i pazienti hanno segnalato la comparsa di effetti collaterali che in ordine di frequenza decrescente sono stati i seguenti: peggioramento della cefalea, nausea e vomito, crampi e dolori muscolari (11), stitichezza e alito acetonemico (71,72). Secondo la letteratura il peggioramento delle crisi di cefalea e la comparsa di nausea e vomito (20) possono essere riscontrati durante la fase iniziale del trattamento per poi generalmente risolversi spontaneamente entro le prime settimane. Inoltre, conforme alle evidenze scientifiche, si è osservato che l'adozione di supplementazioni di minerali e vitamine ha contribuito a mitigare la frequenza e l'intensità dei crampi e dei dolori muscolari (11).

Le principali ragioni che portavano i soggetti a effettuare una transizione da MAD a LCD erano attribuibili agli effetti avversi della dieta e alla difficoltà nel seguire un regime dietetico restrittivo. Per quanto riguarda questo gruppo, l'obiettivo dell'analisi dei dati di questo sottogruppo era quella di valutare se i benefici acquisiti durante la fase MAD fossero mantenuti nonostante la transizione a dieta LCD.

Dall'analisi dei dati relativi ai parametri antropometrici (peso e circonferenza vita), della pressione sanguigna e dei parametri ematochimici rilevati a tutti i controlli durante regime ipoglicidico, non sono state rilevate variazioni significative.

Per quanto riguarda la cefalea, tutti i parametri valutati: frequenza degli attacchi, durata di essi e intensità del dolore non hanno presentato variazioni significative tra l'ultimo controllo durante la MAD e i controlli successivi in regime LCD.

Pertanto, i dati osservati in questo sottogruppo della popolazione studiata, sono a sostegno dell'ipotesi che nonostante il passaggio a una dieta ipoglicidica possano essere preservati i benefici precedentemente acquisiti durante la fase MAD. Nonostante ciò è importante notare che il tempo di osservazione la numerosità di questo campione siano limitati.

In riferimento all'analisi delle abitudini alimentari, per quanto riguarda l'introito energetico, non sono state rilevate differenze significative nel passaggio a LCD mentre è emersa una riduzione dell'apporto lipidico (non significativa) e dell'apporto proteico in modo significativo ( $p=0,02$ ).

Dall'analisi dell'introito glucidico, si è osservato un incremento statisticamente significativo ( $p=0,02$ ) nel passaggio a LCD, infatti l'assunzione media di carboidrati era di  $95,65 \pm 33,81$  grammi, in linea con le indicazioni che un protocollo ipoglicidico, per essere considerato tale doveva contenere meno di 130 grammi di carboidrati. In merito

all'apporto di fibra, è stato notato un aumento dopo la transizione a LCD, sebbene non in misura sufficiente a coprire i fabbisogni raccomandati dai LARN.

La letteratura scientifica sottolinea che alcuni pazienti potrebbero riscontrare difficoltà nel mantenere un regime dietetico chetogenico (25). Per tanto, alcuni studi evidenziano l'importanza di affrontare e, ove possibile, risolvere le difficoltà che possono ostacolare l'aderenza alla dieta. In questo contesto, emerge il ruolo cruciale dello specialista della nutrizione nel supportare il paziente, con l'obiettivo di fornirgli le competenze necessarie per gestire autonomamente la dieta e mantenerla per tutto il periodo previsto dal protocollo terapeutico (11).

È stato quindi analizzato se esistesse una differenza significativa tra il gruppo di "Monitoraggio Standard" (n=28) e il gruppo di "Monitoraggio Intensivo" (n=20) nel numero di pazienti che sceglievano di non iniziare la dieta. Dall'analisi dei dati, è emerso che nel primo gruppo, 6 pazienti avevano scelto di non iniziare la dieta, mentre nel secondo gruppo tutti i pazienti avevano intrapreso un protocollo dietetico. Il test di Fisher ha confermato che questa differenza è statisticamente significativa ( $p=0,03$ ).

Ulteriormente, è stata esaminata l'incidenza del tasso di abbandono del protocollo dietetico durante il protocollo MAD. Durante il periodo di osservazione, che si è esteso fino al T4, si è osservato che nel gruppo "Monitoraggio Intensivo" si sono verificati un minor numero di drop out rispetto al gruppo "Monitoraggio Standard" e 5 drop-out nel gruppo di "Monitoraggio Intensivo".

Inoltre, sempre nel gruppo di pazienti sottoposti a MAD, è stata condotta un'analisi delle cause che hanno portato all'abbandono del protocollo dietetico. I risultati sono coerenti con quanto riportato in letteratura (11). Undici pazienti (61%), hanno interrotto la dieta a causa della riduzione della compliance, imputabile alla natura restrittiva del protocollo dietetico, sei pazienti (33%) hanno abbandonato il protocollo per mancanza di efficacia, mentre un singolo paziente (6%) ha cessato la dieta a favore di un'altra terapia non farmacologica che ha dimostrato efficacia nel suo caso. Questa paziente era affetta da cefalea muscolo-tensiva e ha riscontrato benefici attraverso la terapia con agopuntura. Infatti, anche in letteratura è presente uno studio che riporta che questo specifico tipo di cefalea potrebbe non beneficiare della dieta chetogenica, nonostante ciò, è importante sottolineare che al tempo stesso non esistono studi che ne dimostrino l'inefficacia in tale contesto (11).

## 8.1 Limiti e punti di forza dello studio

A conclusione sono state analizzate le criticità che sono state riscontrate nello svolgimento dello studio.

Tra i limiti emerge quello della composizione del campione, infatti, risulta essere prevalentemente composto da soggetti di sesso femminile. Ciò comporta la mancanza di dati disponibili per l'analisi dell'efficacia del protocollo dietetico MAD sulla popolazione maschile. Inoltre, la numerosità del campione, in particolare nel caso del campione di transizione da MAD a LCD che risulta avere una numerosità esigua.

Un altro aspetto critico riscontrato era la presenza di variabili confondenti, come l'uso concomitante di farmaci e la presenza di comorbidità.

Inoltre, alcuni dei parametri rilevati derivano da valori riferiti dai pazienti per tanto, potrebbero essere potenzialmente soggettivi e non rispecchiare esattamente la realtà. Questo è il caso, ad esempio, dell'intensità degli attacchi, i quali sono valutati con una scala da 1 a 10 secondo il parere soggettivo del paziente che quindi non può essere confrontabile tra un paziente e l'altro, inoltre potrebbe essere influenzato da vari fattori.

In aggiunta a ciò, altri parametri potrebbero essere riferiti in modo impreciso, questo è il caso delle anamnesi delle abitudini alimentari rilevate attraverso la storia dietetica. Infatti, spesso le pazienti non ricordavano con esattezza cos'avevano mangiato soprattutto nei momenti di crisi di cefalea, inoltre si può ipotizzare che avrebbero non riferire in modo del tutto attendibile quello che realmente avevano mangiato. Per ovviare a tale problematica potrebbe essere utile la compilazione di un diario alimentare di almeno tre giorni precedenti alla visita di controllo.

Un ulteriore fattore limitante è rappresentato dai casi di abbandono del protocollo dietetico e dalla conseguente riduzione della numerosità del campione durante le diverse fasi di controllo che rende più complessa l'analisi dei dati.

Una proposta di ampliamento di questo studio potrebbe essere l'implementazione di una valutazione della composizione corporea, ad esempio mediante l'analisi bioimpedenziometria, al fine di rilevare l'impatto della dieta su di essa.

Oltre a ciò, considerando il significativo miglioramento riscontrato sulle caratteristiche della cefalea, nonché sui parametri antropometrici, risulterebbe utile estendere lo studio per definire se il beneficio clinico sia attribuibile alla sinergia tra stato di chetosi e

riduzione del peso corporeo o quale dei due aspetti sia prevalente nell'esercitare un effetto positivo sulla cefalea.

Per ultimo, si ritiene auspicabile proseguire l'analisi su dati relativi a un periodo più lungo di adesione al protocollo MAD al fine di valutare se il calo ponderale e la chetosi si mantengano nel tempo o se l'organismo si adatti a tale condizione metabolica con conseguente attenuazione degli effetti benefici osservati.

Infine da uno studio (11) sostiene che per incrementare l'utilizzo di queste terapie dietetiche e migliorare la compliance e l'aderenza dei pazienti, sarebbe opportuno coinvolgere le associazioni che si occupano di cefalea e istruirle su tale strategia terapeutica.

Tra i principali punti di forza del presente studio si annovera l'indagine di un ambito tematico che, nella letteratura scientifica esistente, è ancora carente di risultati approfonditi, in particolare per quanto riguarda gli effetti a lungo termine e il mantenimento dei benefici terapeutici conseguiti durante la MAD dopo transizione a una dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD).

Inoltre, tale lavoro fornisce ulteriori evidenze sull'importanza e l'utilità di un monitoraggio intensivo nei soggetti trattati con protocollo dietetico chetogenico.

Alla luce di queste considerazioni, si ritiene imperativo che la ricerca scientifica in questo campo prosegua, al fine di colmare le lacune esistenti e fornire ulteriori prove scientifiche a sostegno dell'efficacia della dieta chetogenica come strategia terapeutica per la cefalea.

## CAPITOLO 9: CONCLUSIONI

Lo studio argomento della presente tesi è un'analisi osservazionale retrospettiva di dati per valutare l'impatto di protocolli dietetici a basso contenuto di carboidrati nei pazienti con cefalea farmaco-resistente.

La ricerca si poneva inizialmente tre obiettivi: valutare se la dieta chetogenica (MAD) potesse essere una terapia valida per il trattamento della cefalea farmaco-resistente, in termini di miglioramento della frequenza degli attacchi, della durata di essi e dell'intensità del dolore. Il secondo scopo era relativo alla possibilità di mantenere i possibili benefici acquisiti durante la MAD effettuando una transizione a un protocollo dietetico ipoglicidico (LCD). Infine, valutare se un monitoraggio più intensivo potesse impattare positivamente nella compliance dei pazienti determinando una riduzione del tasso di abbandono del protocollo dietetico e quindi la possibilità di seguirlo per periodi più lunghi e quindi di ottenere benefici da esso.

I dati longitudinali raccolti durante quattro controlli nell'arco di un anno nel sottogruppo MAD hanno dimostrato una riduzione significativa di tutti i parametri esaminati, confermando l'ipotesi che la MAD potesse essere una valida terapia per il trattamento della cefalea farmaco-resistente.

Per quanto riguarda l'analisi dei dati raccolti durante tre controlli distribuiti nell'arco di un anno, il sottogruppo che ha effettuato una transizione a un protocollo ipoglicidico (LCD) ha mostrato il mantenimento dei benefici precedentemente acquisiti con la MAD. Ciò suggerisce che è possibile mantenere i benefici acquisiti passando ad un protocollo dietetico meno restrittivo che potrebbe favorire il mantenimento della dieta nel lungo termine.

L'ipotesi che un monitoraggio più intensivo potesse aumentare la compliance e ridurre il tasso di abbandono è stata supportata dai dati raccolti. Infatti, nel campione di soggetti seguiti con una modalità di monitoraggio più intensiva che prevedeva anche l'educazione alimentare si è osservata una maggiore aderenza alla dieta e un minor numero di drop out. Queste evidenze indicano che un supporto costante e l'istruzione per la gestione in autonomia del protocollo dietetico con strategia per semplificarne l'applicazione può favorire il successo di trattamenti dietetici restrittivi a lungo termine.

In conclusione, i risultati di questo studio forniscono evidenze promettenti sull'efficacia della MAD nel trattamento della cefalea farmaco-resistente e sull'importanza di un supporto attento e continuo per i pazienti.

Sarebbe opportuno proseguire l'osservazione del campione di soggetti che attualmente sta continuando a seguire uno dei protocolli dietetici proposti in questo studio: MAD o LCD, al fine di estendere la comprensione dell'impatto a lungo termine dei regimi dietetici a basso contenuto di carboidrati sulla cefalea.

Infine, si può affermare che questo studio offre un contributo alla pratica clinica, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da questa condizione debilitante.



## BIBLIOGRAFIA

1. Baglioni V, Orecchio S, Esposito D, Faedda N, Natalucci G, Guidetti V. Tension-Type Headache in Children and Adolescents. *Life*. 18 marzo 2023;13(3):825.
2. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. febbraio 2022;163(2):e293–309.
3. Iurato L. Headaches: new classification, clinical and diagnostic criteria in General Medicine. *CMI*. 15 settembre 2014;8(3):67–74.
4. Rivera-Mancilla E, Al-Hassany L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Metabolic Aspects of Migraine: Association With Obesity and Diabetes Mellitus. *Front Neurol*. 9 giugno 2021;12:686398.
5. Sances G. Cefalea Cronica Malattia Invalidante: ruolo dei Centri Cefalee.
6. Puledda F, Shields K. Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*. aprile 2018;15(2):336–45.
7. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. novembre 2018;17(11):954–76.
8. Haslam RL, Bezzina A, Herbert J, Spratt N, Rollo ME, Collins CE. Can Ketogenic Diet Therapy Improve Migraine Frequency, Severity and Duration? *Healthcare*. 26 agosto 2021;9(9):1105.
9. On behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS), Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M. Association of diet and headache. *J Headache Pain*. dicembre 2019;20(1):106.
10. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med*. 9 dicembre 2021;19(1):313.
11. Di Lorenzo C, Ballerini G, Barbanti P, Bernardini A, D'Arrigo G, Egeo G, et al. Applications of Ketogenic Diets in Patients with Headache: Clinical Recommendations. *Nutrients*. 5 luglio 2021;13(7):2307.

12. Neri L de CL, Ferraris C, Catalano G, Guglielmetti M, Pasca L, Pezzotti E, et al. Ketosis and migraine: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Front Nutr.* 12 giugno 2023;10:1204700.
13. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain.* 12 aprile 2022;23(1):34.
14. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain.* 2 dicembre 2020;21(1):137.
15. Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Front Pain Res.* 25 agosto 2021;2:705276.
16. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology.* febbraio 2018;17(2):174–82.
17. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project: Cost of headache in Europe. *European Journal of Neurology.* maggio 2012;19(5):703–11.
18. Martelletti P, Schwedt TJ, Vo P, Ritrovato D, Reilly MC, Naclerio M, et al. Healthcare resource use and indirect costs associated with migraine in Italy: results from the My Migraine Voice survey. *Journal of Medical Economics.* 1 gennaio 2021;24(1):717–26.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* gennaio 2018;38(1):1–211.
20. Francini Pesenti F. *Dieta e Cefalea.* Editore Farma s.r.l.;
21. Kelman L. The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia.* maggio 2007;27(5):394–402.
22. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. *Neurology.* 28 febbraio 2006;66(4):545–50.
23. Kristoffersen ES, Børte S, Hagen K, Zwart JA, Winsvold BS. Migraine, obesity and body fat distribution – a population-based study. *J Headache Pain.* dicembre 2020;21(1):97.

24. Di Vincenzo A, Beghetto M, Vettor R, Tana C, Rossato M, Bond DS, et al. Effects of Surgical and Non-surgical Weight Loss on Migraine Headache: a Systematic Review and Meta-Analysis. *OBES SURG.* giugno 2020;30(6):2173–85.
25. Pietrzak D, Kasperek K, Rękawek P, Piątkowska-Chmiel I. The Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Neurological Disorders. *Nutrients.* 6 maggio 2022;14(9):1952.
26. Bambino D di NOP. CEFALEE PRIMARIE: ASPETTI PATOGENETICI.
27. Sampaio LPDB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuro-Psiquiatr.* ottobre 2016;74(10):842–8.
28. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* novembre 2008;49(s8):3–5.
29. Stafstrom CE, Rho JM. The Ketogenic Diet as a Treatment Paradigm for Diverse Neurological Disorders. *Front Pharmacol [Internet].* 2012 [citato 1 ottobre 2023];3. Disponibile su: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00059/abstract>
30. Kossoff E, Huffman J, Turner Z, Gladstein J. Use of the modified Atkins diet for adolescents with chronic daily headache.
31. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Sig Transduct Target Ther.* 17 gennaio 2022;7(1):11.
32. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* novembre 1999;15(6):412–26.
33. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep.* settembre 2018;7(3):97–106.
34. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR $\alpha$ . *IJMS.* 13 dicembre 2016;17(12):2093.
35. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *IJMS.* 20 novembre 2020;21(22):8767.
36. Kwon HE, Kim HD. Recent aspects of ketogenic diet in neurological disorders. *Acta Epileptologica.* dicembre 2021;3(1):21.

37. Zilberter Y, Zilberter T. Glucose-Sparing Action of Ketones Boosts Functions Exclusive to Glucose in the Brain. *eNeuro*. novembre 2020;7(6):ENEURO.0303-20.2020.
38. Al-Mudallal AS, LaManna JC, Lust WD, Harik SI. Diet-Induced Ketosis Does Not Cause Cerebral Acidosis. *Epilepsia*. marzo 1996;37(3):258–61.
39. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1 novembre 1971;21(11):1097–1097.
40. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab (Lond)*. dicembre 2007;4(1):5.
41. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves IP, Rutherford T, Donnell MO, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *Journal of Neurochemistry*. 2014;129(3):426–33.
42. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):421–4.
43. Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*. 2008;49(s8):37–41.
44. Cervenka MC, Wood S, Bagary M, Balabanov A, Bercovici E, Brown MG, et al. International Recommendations for the Management of Adults Treated With Ketogenic Diet Therapies. *Neurol Clin Pract*. ottobre 2021;11(5):385–97.
45. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. agosto 2013;67(8):789–96.
46. Navab M, Gharavi N, Watson AD. Inflammation and metabolic disorders: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. *luglio 2008*;11(4):459–64.
47. Yang X, Cheng B. Neuroprotective and Anti-inflammatory Activities of Ketogenic Diet on MPTP-induced Neurotoxicity. *J Mol Neurosci*. ottobre 2010;42(2):145–53.
48. Zandi-Nejad K, Takakura A, Jurewicz M, Chandraker AK, Offermanns S, Mount D, et al. The role of HCA2 (GPR109A) in regulating macrophage function. *The FASEB Journal*. 2013;27(11):4366–74.

49. Lee GS, Subramanian N, Kim AI, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Sacks DB, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca<sup>2+</sup> and cAMP. *Nature*. dicembre 2012;492(7427):123–7.
50. Koppel SJ, Swerdlow RH. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochemistry International*. luglio 2018;117:114–25.
51. Srivastava S, Baxa U, Niu G, Chen X, L. Veech R. A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice. *IUBMB Life*. 2013;65(1):58–66.
52. Frey S, Geffroy G, Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Bris C, Belal S, et al. The addition of ketone bodies alleviates mitochondrial dysfunction by restoring complex I assembly in a MELAS cellular model. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1 gennaio 2017;1863(1):284–91.
53. Martins-Oliveira M, Akerman S, Holland PR, Hoffmann JR, Tavares I, Goadsby PJ. Neuroendocrine signaling modulates specific neural networks relevant to migraine. *Neurobiology of Disease*. 1 maggio 2017;101:16–26.
54. Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Annals of Neurology*. 2015;78(1):77–87.
55. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol*. novembre 2019;15(11):627–43.
56. Cevoli S, Favoni V, Cortelli P. Energy Metabolism Impairment in Migraine. *CMC*. 12 dicembre 2019;26(34):6253–60.
57. Andreeva VA, Galan P, Julia C, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. A systematic literature review of observational studies of the bidirectional association between metabolic syndrome and migraine. *Diabetes & Metabolism*. 1 gennaio 2019;45(1):11–8.
58. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China - He - 2015 - *European Journal of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [citato 3 novembre 2023]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12732>
59. Rossoni de Oliveira V, Camboim Rockett F, Castro K, da Silveira Perla A, Chaves MLF, Schweigert Perry ID. Body mass index, abdominal obesity, body fat and migraine features in women. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1115–20.

60. Streel S, Donneau AF, Dardenne N, Hoge A, Albert A, Schoenen J, et al. Screening for the metabolic syndrome in subjects with migraine. *Cephalalgia*. 1 ottobre 2017;37(12):1180–8.
61. Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfrè W, Pelissetto C, Rubino E, et al. Insulin Sensitivity is Impaired in Patients with Migraine. *Cephalalgia*. 1 agosto 2005;25(8):593–7.
62. Insulin Metabolism is Altered in Migraineurs: A New Pathogenic Mechanism for Migraine? - Cavestro - 2007 - *Headache: The Journal of Head and Face Pain* - Wiley Online Library [Internet]. [citato 3 novembre 2023]. Disponibile su: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2007.00719.x>
63. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 4 febbraio 2014;19(2):181–92.
64. Taylor R, Al-Mrabeih A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. settembre 2019;7(9):726–36.
65. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, Basciani S, Mariani S, Genco A, et al. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev*. ottobre 2020;21(10):e13053.
66. Burke LM. Ketogenic low-CHO, high-fat diet: the future of elite endurance sport? *The Journal of Physiology*. febbraio 2021;599(3):819–43.
67. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist A g., Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175–92.
68. Kume S. Ketone bodies: back to a place in the sun. *Kidney International*. novembre 2021;100(5):976–8.
69. Lopaschuk GD, Karwi QG, Ho KL, Pherwani S, Ketema EB. Ketone metabolism in the failing heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. dicembre 2020;1865(12):158813.
70. Saucedo-Orozco H, Voorrips SN, Yurista SR, De Boer RA, Westenbrink BD. SGLT2 Inhibitors and Ketone Metabolism in Heart Failure. *J Lipid Atheroscler*. 2022;11(1):1.
71. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic Diet. *Can J Neurol Sci*. marzo 2013;40(2):158–67.

72. Lin A, Turner Z, Doerr SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatric Neurology*. marzo 2017;68:35–9.
73. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, Hassapidou M, Yumuk V, Busetto L. European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts*. aprile 2021;14(2):222–45.
74. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 4 marzo 2017;8(2):172–84.
75. Martins C, Nymo S, Truby H, Rehfeld JF, Hunter GR, Gower BA. Association Between Ketosis and Changes in Appetite Markers with Weight Loss Following a Very Low-Energy Diet. *Obesity*. dicembre 2020;28(12):2331–8.
76. Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kanduri SR, Kovvuru K, et al. Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 25 maggio 2021;9(2):39.
77. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric Use of Potassium Citrate Reduces Kidney-Stone Incidence With the Ketogenic Diet. *Pediatrics*. 1 agosto 2009;124(2):e300–4.
78. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*. 17 giugno 2020;12(6):1809.
79. Michaels JD, Hoss E, DiCaudo DJ, Price H. Prurigo Pigmentosa after a Strict Ketogenic Diet. *Pediatric Dermatology*. marzo 2015;32(2):248–51.
80. Cummings JH, Stephen AM. Carbohydrate terminology and classification. *Eur J Clin Nutr*. dicembre 2007;61(S1):S5–18.
81. Carocho M, Morales P, Ferreira ICFR. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*. settembre 2017;107:302–17.
82. Buratto L. Le proteine animali e vegetali. *Mangiare per gli occhi: Occhio e nutrizione*. 2010;16–7.
83. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *Journal of Lipid Research*. giugno 2016;57(6):943–54.

84. NUTRIZIONE CDRAE. Linee Guida Per Una Sana Alimentazione. Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione: Roma, Italy. 2018;
85. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 1 marzo 2001;56(Supplement 1):S20–8.
86. AlimentiNUTrizione - Ricerca per alimento [Internet]. [citato 10 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.alimentinutrizione.it/tabelle-nutrizionali/ricerca-per-alimento>
87. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011 [citato 27 ottobre 2023]; Disponibile su: <https://iris.who.int/handle/10665/44583>
88. Noncommunicable diseases: Hypertension [Internet]. [citato 27 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/noncommunicable-diseases-hypertension>
89. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. marzo 2020;16(3):177–89.
90. Tabelle LARN [Internet]. [citato 2 novembre 2023]. Disponibile su: <https://sinu.it/tabelle-larn-2014/>



## **RINGRAZIAMENTI**

Questo traguardo non è solo un risultato accademico, ma un passo importante nella mia crescita personale e professionale per tanto, desidero esprimere la mia gratitudine a coloro che hanno reso possibile tutto ciò.

Un ringraziamento speciale va al mio Relatore, il Dottor Francesco Francini Pesenti e alla mia Correlatrice, la Dottoressa Giorgia Gugelmo, per la loro disponibilità, pazienza e supporto continuo durante la stesura di questa tesi di Laurea.

Un ringraziamento va anche a tutto il personale del Corso di Laurea in Dietistica, in particolare alla Prof.ssa Valerie Tikhonoff, e alla Coordinatrice delle attività didattiche, la Dott.ssa Romina Valentini.

Infine, ringrazio la mia famiglia, Rodolfo, Ivana, Chiara e Gioele, per avermi dato la possibilità di frequentare questo percorso universitario e per avermi supportata e incoraggiata continuamente.